

UA/19855/01/01
big 29.12.2022 75

**Переклад Інструкції для медичного застосування лікарського засобу:
інформація для пацієнта, що планується до ввозу на територію України**

Азацитидин Аккорд, 25 мг/мл

Аккорд

10 4301 1 6016147

Листок-вкладиш до упаковки: інформація для користувача

Польща

Аккорд

**Азацитидин Аккорд, 25 мг/мл,
порошок для приготування суспензії для ін'єкцій**
азацитидин

Будь ласка, уважно прочитайте цю інструкцію оскільки містить важливу інформацію для пацієнта.

Слід зберігати цей листок-вкладиш, щоб за необхідності прочитати його ще раз.

- За наявності будь-яких сумнівів слід проконсультуватися з лікарем, фармацевтом або медсестрою.
- Якщо у пацієнта спостерігаються будь-які побічні ефекти, у тому числі будь-які побічні ефекти, які не зазначені в цьому листку-вкладиші, слід повідомити про це лікаря, фармацевта або медсестру. Дивитися пункт 4.

Зміст листка-вкладиша

1. Що таке Азацитидин Аккорд і для чого він використовується
2. Що потрібно знати, перш ніж приймати лікарський засіб Азацитидин Аккорд
3. Як приймати Азацитидин Аккорд
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Азацитидин Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Азацитидин Аккорд і для чого він використовується

Що таке Азацитидин Аккорд

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд є протипухлинним засобом, який належить до групи лікарських засобів, які називаються «антиметаболітами». Азацитидин Аккорд містить активну речовину під назвою «азацитидин».

Для чого використовується Азацитидин Аккорд

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд використовується у дорослих, які не підходять для трансплантації стовбурових клітин, для лікування:

- мієлодиспластичних синдромів підвищеного ризику (МДС)
- хронічного мієломоноцитарного лейкозу (ХМЛ),
- гострого мієлолейкозу (ГМЛ).

Ці захворювання уражають кістковий мозок і можуть спричинити труднощі з належним виробленням клітин крові.

Як діє Азацитидин Аккорд

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд діє, запобігаючи росту ракових клітин. Азацитидин включений в генетичний матеріал клітин [рибонуклеїнова кислота (РНК) і дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК)]. Вважається, що він діє, змінюючи спосіб активації та дезактивації генів клітини, а також втручаючись у вироблення РНК і ДНК. Вважається, що ця дія виправляє порушення дозрівання та росту молодих клітин крові у кістковому мозку, що спричиняє мієлодиспластичні розлади, і вбиває ракові клітини при лейкозі.

Саме той? Опр

У разі виникнення запитань про те, як діє лікарський засіб Азацитидин Аккорд або чому призначено цей препарат, слід звернутися до лікаря або медсестри.

2. Що потрібно знати, перш ніж приймати лікарський засіб Азацитидин Аккорд

Коли не слід приймати лікарський засіб Азацитидин Аккорд

- якщо у пацієнта алергія (гіперчутливість) на азацитидин або будь-який інший компонент цього лікарського засобу (перелічені у пункті б),
- якщо у пацієнта прогресуючий рак печінки
- у разі годування груддю.

Застереження та запобіжні заходи

Перед початком прийому лікарського засобу Азацитидин Аккорд слід проконсультуватися з лікарем, фармацевтом або медсестрою, якщо у пацієнта:

- знижена кількість тромбоцитів, еритроцитів або лейкоцитів,
- захворювання нирок,
- захворювання печінки,
- захворювання серця, інфаркт або будь-яке захворювання легень в анамнезі.

Дослідження крові

Перед початком лікування лікарським засобом Азацитидин Аккорд і на початку кожного періоду лікування (так званий «цикл») будуть виконані дослідження крові. Мета цих досліджень – перевірити, чи достатньо у пацієнта кров'яних тілець і чи правильно працюють печінка та нирки.

Діти та молодь

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд не рекомендується застосовувати дітям та підліткам віком до 18-ти років.

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд та інші лікарські засоби

Слід повідомити лікаря, фармацевта або медсестру про всі лікарські засоби, які пацієнт приймає або нещодавно приймав, а також про будь-які лікарські засоби, які планує приймати. Лікарський засіб Азацитидин Аккорд може впливати на дію деяких інших лікарських засобів. Також деякі інші лікарські засоби можуть впливати на дію Азацитидину Аккорд.

Вагітність, годування груддю та вплив на фертильність

Вагітність

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд не слід застосовувати під час вагітності, оскільки це може бути шкідливим для дитини.

Використовувати ефективний метод контрацепції під час і до 3-х місяців після лікування лікарським засобом Азацитидин Аккорд. Слід негайно повідомити лікаря про вагітність під час лікування Азацитидином Аккорд.

Якщо Ви вагітна або годуєте груддю, вважаєте, що можете бути вагітною або плануєте вагітність, слід звернутися за порадою до лікаря або фармацевта, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Годування груддю

Під час прийому лікарського засобу Азацитидин Аккорд не слід годувати груддю. Невідомо, чи виділяється цей препарат у грудне молоко.

Вплив на фертильність

Чоловікам не слід зачинати дитину під час лікування лікарським засобом Азацитидин Аккорд.

Використовувати ефективний метод контрацепції під час і протягом 3-х місяців після лікування цим препаратом.

Пацієнт повинен проконсультуватися зі своїм лікарем, якщо він хоче зберегти сперму перед початком цього лікування.

Керування транспортними засобами та робота з механізмами

У разі виникнення такого побічного ефекту, як втома, не керувати транспортним засобом та не працювати з механізмами.

3. Як приймати лікарський засіб Азацитидин Аккорд

Перш ніж призначити Азацитидин Аккорд, лікар призначить Вам додаткові лікарські засоби для запобігання нудоті та блюванню на початку кожного циклу лікування.

- Рекомендована доза становить 75 мг на м² поверхні тіла. Лікар підбере для Вас правильну дозу препарату Азацитидин Аккорд залежно від загального стану, зросту та ваги.
Лікар перевірить прогрес у Вашому лікуванні і за необхідності може змінити дозу.
- Лікарський засіб Азацитидин Аккорд приймають щодня протягом одного тижня, після чого 3 тижні перерви. Цей «цикл лікування» повторюється кожні 4 тижні. Зазвичай пацієнт отримує щонайменше 6 циклів лікування.

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд вводять у вигляді підшкірної ін'єкції лікар або медсестра. Його можна вводити під шкіру стегна, живота або плеча.

У разі виникнення додаткових запитань щодо застосування цього лікарського засобу слід звернутися до лікаря, фармацевта або медсестри.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча вони виникають не у всіх.

У разі виникнення будь-якого з перелічених нижче небажаних ефектів слід негайно повідомити лікаря:

- **Сонливість, тремтіння, жовтяниця, здуття живота та легкі синці.** Це можуть бути симптоми печінкової недостатності та становити загрозу для життя.
- **Набряки ніг і стоп, біль у спині, зменшення виділення води, підвищена спрага, прискорене серцебиття, запаморочення та нудота, блювання або зниження апетиту, а також відчуття розгубленості, неспокою або втоми.** Це можуть бути симптоми ниркової недостатності та становити загрозу для життя.
- **Лихоманка.** Це може бути наслідком інфекції через низьку кількість білих кров'яних тілець, що може загрожувати життю.
- **Біль у грудях або задишка, які можуть супроводжуватися лихоманкою.** Це може бути спричинено легеневою інфекцією під назвою «запалення легень» та може бути небезпечним для життя.
- **Кровотеча.** Наприклад, кров у калі через кровотечу в шлунку чи кишечнику або кровотеча всередині голови. Це можуть бути ознаки низького рівня тромбоцитів.
- **Утруднене дихання, набряк губ, свербіж або висип.** Це може бути наслідком алергічної реакції (гіперчутливості).

Інші побічні ефекти включають

Дуже поширені побічні ефекти (можуть спостерігатися більше ніж у 1 з 10 осіб)

Рингеміт. ОА

- Низька кількість еритроцитів (анемія). Пацієнт може відчувати втому і блідість.
- Низька кількість лейкоцитів. Це може супроводжуватися лихоманкою. Також пацієнт більш схильний до інфекцій.
- Низька кількість тромбоцитів (тромбоцитопенія). Пацієнт більш схильний до кровотеч і синців.
- Запор, діарея, нудота, блювання.
- Запалення легень.
- Біль у грудях, задишка.
- Втома.
- Реакція у місці ін'єкції, включаючи почервоніння, біль або шкірну реакцію.
- Втрата апетиту.
- Біль у суглобах.
- Синці.
- Висип.
- Червоні або фіолетові крапки під шкірою.
- Біль у животі.
- Свербіж.
- Лихоманка.
- Біль у носі та горлі.
- Запаморочення. Головний біль.
- Проблеми зі сном (безсоння).
- Носова кровотеча.
- М'язові болі.
- Слабкість.
- Втрата ваги.
- Низький рівень калію в крові.

Поширені побічні ефекти (можуть спостерігатися у не більше ніж 1 з 10 осіб)

- Кровотеча всередині черепа.
- Інфекція крові, спричинена бактеріями (сепсис). Це може бути наслідком низького рівня лейкоцитів у крові.
- Відмова кісткового мозку. Це може призвести до зниження рівня червоних і білих кров'яних тілець і тромбоцитів.
- Тип анемії, при якому знижується кількість еритроцитів і лейкоцитів, а також тромбоцитів.
- Інфекція сечі.
- Вірусна інфекція, яка викликає герпес на губі.
- Кровоточивість ясен, кровотеча в шлунку або кишечнику, кровотеча навколо заднього проходу внаслідок геморою (гемороїдальні кровотечі), кровотеча в оці, кровотеча під шкірою або в шкірі (гематоми).
- Кров у сечі.
- Виразки ротової порожнини або язика.
- Ураження шкіри в місці введення. До них належать набряки, тверді утворення, синці, кровотечі на шкірі (гематоми), висип, свербіж і зміни кольору шкіри.
- Почервоніння шкіри.
- Інфекція шкіри (запалення сполучної тканини).
- Інфекція носа та горла або біль у горлі.
- Біль у носі або нежить, або біль у пазухах (синусит).
- Високий або низький артеріальний тиск (гіпертонія або гіпотонія).
- Задишка під час руху.
- Біль у горлі і гортані.
- Розлади травлення.
- Млявість.
- Загальне нездужання.
- Страх.
- Дезорієнтація.
- Випадіння волосся.
- Ниркова недостатність.
- Дегідратація (втрата і нестача води в організмі).
- Білий наліт на язиці, внутрішній стороні щік і іноді на піднебінні, яснах і мигдаликах

- (молочниця ротової порожнини).
- Непритомність.
- Падіння артеріального тиску після його виникнення (ортостатична гіпотензія), що призводить до запаморочення при стоянні або сидінні.
- Сонливість.
- Кровотеча в місці введення катетера.
- Захворювання, що уражає кишечник, із такими симптомами, як лихоманка, блювання та біль у животі (запалення слизової оболонки кишечника).
- Рідина навколо легень (плевральний випіт).
- Озноб.
- М'язові судоми.
- Опуклий шкірний висип, що свербить (кропив'янка).
- Накопичення рідини навколо серця (перикардіальний випіт).

Нечасті побічні ефекти (можуть спостерігатися не більше ніж у 1 із 100 осіб)

- Алергічна реакція (гіперчутливість).
- Тремтіння.
- Печінкова недостатність.
- Великі, сливового кольору, опуклі, болючі плями на шкірі з лихоманкою.
- Болюча виразка шкіри (гангренозна піодермія).
- Запалення зовнішньої оболонки серця (перикардит).

Рідкісні побічні ефекти (можуть спостерігатися не більше ніж у 1 із 1000 осіб)

- Сухий кашель.
- Неболюча набряклість кінчиків пальців (паличкоподібні пальці).
- Синдром розпаду пухлини – ускладнення метаболізму, що може настати протягом лікування новоутворення, а також інколи без лікування. Це ускладнення спричинене продуктом відмерлих тканин новоутворення і може включати:
- зміни у хімічному складі крові, підвищення концентрації калію, фосфору, сечової кислоти та зниження рівня кальцію, що призводить в результаті до розладів функції нирок, серцевого ритму, настання судом, а інколи до смерті.

Частота невідома (частота не може бути визначена на підставі наявних даних)

- Інфекція глибоких шарів шкіри, яка швидко поширюється, спричиняючи ушкодження шкіри та тканин, що може бути небезпечним для життя (некротичний фасціїт).

Повідомлення про побічні ефекти

У разі виникнення будь-яких побічних ефектів, включаючи будь-які побічні ефекти, не зазначені в цьому листку-вкладиші, слід повідомити про це лікарю, фармацевту або медсестрі.

Також можна повідомити про побічні ефекти безпосередньо до Відділу моніторингу побічних ефектів лікарських засобів Управління реєстрації лікарських засобів, виробів медичного призначення та біоцидних препаратів.

Ал. Єрозолімське, 181С

02-222 Варшава, Польща

(Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa)

Тел.: + 48 22 49 21 301

Факс: + 48 22 49 21 309

веб-сайт: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Повідомляючи про побічні ефекти, можна допомогти зібрати більше інформації про безпеку застосування цього лікарського засобу.

5. Як зберігати лікарський засіб Азацидин Аккорд

Лікарський засіб зберігати в недоступному для дітей місці.

Не використовувати цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на етикетці флакона та картонній упаковці. Термін придатності означає останній день зазначеного місяця.

Лікар, фармацевт або медсестра відповідають за зберігання лікарського засобу Азацитидин Аккорд. Вони також відповідають за приготування лікарського засобу Азацитидин Аккорд і належну утилізацію будь-яких невикористаних залишків.

Нерозкриті флакони лікарського засобу – не потребує особливих умов зберігання.

Для негайного використання

Після приготування суспензії її необхідно ввести протягом 60 хвилин.

Для подальшого використання

Якщо суспензію лікарського засобу Азацитидин Аккорд було приготовлено з використанням неохолодженої води для ін'єкцій, розведену суспензію слід помістити в холодильник (2°C – 8°C) одразу після приготування і зберігати там не більше 8 годин.

Якщо суспензію лікарського засобу Азацитидин Аккорд було приготовлено з використанням охолодженої (2°C – 8°C) води для ін'єкцій, розведену суспензію слід помістити в холодильник (2°C – 8°C) одразу після розведення та зберігати там не більше 22 годин.

Перед введенням суспензії слід дати нагрітися до кімнатної температури (20°C – 25°C) протягом максимум 30 хвилин.

Якщо в суспензії присутні великі частинки, її слід утилізувати.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить лікарський засіб Азацитидин Аккорд

- Діюча речовина лікарського засобу – азацитидин. 1 флакон містить 100 мг або 150 мг азацитидину. Після приготування шляхом розведення з додаванням 4 мл або 6 мл води для ін'єкцій приготовлена суспензія містить 25 мг/мл азацитидину.
- Допоміжною речовиною є манітол (E421).

Як виглядає лікарський засіб Азацитидин Аккорд і вміст упаковки

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд – це білий порошок для приготування суспензії для ін'єкцій, який постачається у скляному флаконі, що містить 100 мг або 150 мг азацитидину.

Розміри упаковок

1 флакон містить 100 мг азацитидину

1 флакон містить 150 мг азацитидину

Відповідальний суб'єкт

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр

Молл де Барселона, б/н

Едіфісі Ест 6 поверх

08039 Барселона, Іспанія

Виробник

«Аккорд Хелскеа Полска Сп. з.о.о.

Вул. Лутомерска 50,

95-200 Паб'яніце

Польща

Дата останнього перегляду листка-вкладиша: 03/2022.

Детальну інформацію про цей лікарський засіб можна знайти на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів:

<http://www.ema.europa.eu>. Там також є посилання на веб-сайти про рідкісні захворювання та лікування.

Наведена далі інформація призначена лише для медичного персоналу:

Рекомендації щодо безпечного поводження

Азацитидин Аккорд є цитотоксичним лікарським засобом, і, як і з іншими потенційно токсичними сполуками, слід бути обережним під час роботи та приготування суспензій азацитидину. Слід дотримуватися процедур належного поводження та утилізації протипухлинних лікарських засобів.

У разі якщо приготовлений препарат азацитидин потрапив на шкіру, її слід негайно та ретельно промити водою з милом. У разі потрапляння на слизові оболонки ретельно промити водою.

Фармацевтична несумісність

Не змішувати цей лікарський засіб з іншими лікарськими засобами, крім зазначених нижче (див. «Процедура приготування»).

Процедура приготування

Продукт Азацитидин Аккорд потрібно розвести водою для ін'єкцій. Термін придатності розведеного лікарського засобу можна подовжити шляхом розведення його охолодженою (2°C – 8°C) водою для ін'єкцій. Правила зберігання готового продукту наведені нижче.

1. Слід забезпечити наявність таких предметів:
Флакон (флакони) з азацитидином, флакон (флакони) з водою для ін'єкцій, нестерильні хірургічні рукавички, спиртові тампони, шприц (шприці) для ін'єкцій об'ємом 5 мл з голкою (голками).
2. У шприц необхідно набрати необхідну кількість води для ін'єкцій. Переконайтеся, що зі шприца видалено повітря.

Флакон, що містить	Кількість води для ін'єкцій	Кінцева концентрація
100 мг	4 мл	25 мг/мл
150 мг	6 мл	25 мг/мл

3. Ввести голку шприца з водою для ін'єкцій через гумову пробку флакона з азацитидином, а потім повільно ввести воду для ін'єкцій у флакон.
4. Вийнявши шприц і голку, інтенсивно струсити флакон до отримання однорідної каламутної суспензії. Після розчинення кожен мл суспензії містить 25 мг азацитидину (100 мг/4 мл або 150 мг/6 мл). Приготовлений препарат являє собою однорідну каламутну суспензію без агломератів. **Суспензію слід утилізувати, якщо вона містить великі частинки або агломерати. Не слід фільтрувати суспензію після приготування, оскільки це може призвести до видалення діючої речовини. Слід звернути увагу, що в деяких адаптерах, шипах і закритих системах є фільтри. Тому такі елементи не слід використовувати для введення лікарського засобу після приготування.**
5. Зняти гумову пробку та вставити нову голку та шприц у флакон. Потім перевернути флакон догори дном, переконавшись, що кінчик голки знаходиться нижче рівня рідини. Потім поршень слід відтягнути назад, щоб отримати необхідну кількість лікарського засобу для правильної дози. Переконайтеся, що зі шприца видалено повітря. Потім витягнути голку та шприц з флакона та викинути голку.
6. Міцно приєднати нову голку для підшкірних ін'єкцій (рекомендовано 25 G) до шприца. Не промивати голку перед ін'єкцією, щоб зменшити частоту місцевих реакцій у місці ін'єкції.
7. Якщо потрібно більше одного флакона, слід повторити всі описані вище дії для приготування суспензії. Для доз, де потрібно більше одного флакона, дозу слід розділити порівну, наприклад, 150 мг = 6 мл, 2 шприці по 3 мл у кожному шприці. Через затримання у флаконі та в голці може бути неможливо вилучити всю суспензію з флакона.
8. Вміст шприца з дозою необхідно відновити безпосередньо перед введенням. Температура суспензії під час ін'єкції повинна бути приблизно 20 – 25°C. Для повторного відновлення енергійно покрутити шприц між долонями, доки суспензія не стане

однорідною та каламутною. Суспензію слід утилізувати, якщо вона містить великі частинки або агломерати.

Зберігання продукту після приготування

Для негайного використання

Суспензію препарату Азацитидин Аккорд можна приготувати безпосередньо перед застосуванням, а приготовлену суспензію слід ввести протягом 60 хвилин. Якщо час, що минув, перевищує 60 хвилин, відновлену суспензію слід належним чином утилізувати та приготувати нову дозу.

Для подальшого використання

Якщо препарат Азацитидин Аккорд був приготовлений з використанням неохолодженої води для ін'єкцій, відновлену суспензію слід помістити в холодильник (2°C – 8°C) одразу після приготування та зберігати там не більше 8 годин. Якщо минуло більше 8 годин зберігання у холодильнику, суспензію слід утилізувати належним чином і приготувати нову дозу.

Якщо препарат був приготовлений з використанням охолодженої (2°C – 8°C) води для ін'єкцій, відновлену суспензію слід помістити в холодильник (2°C – 8°C) одразу після розведення та зберігати в холодильнику не більше 22-х годин. Якщо час зберігання в холодильнику перевищує 22 години, суспензію слід утилізувати та приготувати нову дозу. Дайте шприцу, наповненому відновленою суспензією, досягти температури приблизно 20°C – 25°C протягом максимум 30 хвилин перед введенням. Якщо час, що минув, перевищує 30 хвилин, суспензію слід утилізувати відповідним чином і приготувати нову дозу.

Розрахунок індивідуальної дози

Загальну дозу можна розрахувати за площею поверхні тіла (ППТ) таким чином:

загальна доза = доза (мг/м²) x поверхня тіла (м²)

Таблиця нижче є лише прикладом того, як розраховуються індивідуальні дози азацитидину на основі середнього значення ППТ 1,8 м².

<u>Доза мг/м²</u> <u>(% рекомендованої</u> <u>початкової дози)</u>	<u>Ціла доза на основі</u> <u>значення</u> <u>ППТ 1,8 м²</u>	<u>Кількість потрібних</u> <u>флаконів</u>		<u>Необхідний цілий</u> <u>об'єм приготовленої</u> <u>суспензії</u>
		флакон 100 мг	флакон 150 мг	
75 мг/м ² (100%)	135 мг	2 флакона	1 флакон	5,4 мл
37,5 мг/м ² (50%)	67,5 мг	1 флакон	1 флакон	2,7 мл
25 мг/м ² (33%)	45 мг	1 флакон	1 флакон	1,8 мл

Спосіб застосування

Відновлену суспензію не слід фільтрувати.

Розведений продукт Азацитидин Аккорд слід вводити підшкірно (ввести голку під кутом 45-90°) за допомогою голки 25 G в плече, стегно або живіт.

Дози, що перевищують 4 мл, слід вводити в два різні місця.

Місця ін'єкцій слід змінювати. Нові ін'єкції слід робити щонайменше на 2,5 см від попереднього місця і ніколи не робити ін'єкції в чутливі, синці, червоні або тверді ділянки.

Утилізація

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих приписів.

(6016147) Date : 28.03.22, 04.04.22, 07.04.22

На макет також нанесені технічні позначки та вказівки виробника, що стосуються логотипу, штрих-коду

Переклад Інструкції для медичного застосування лікарського засобу: інформація для пацієнта, що планується до ввозу на територію України

Листок-вкладиш до упаковки: інформація для користувача

Румунія
Аккорд

Азацитидин Аккорд, 25 мг/мл, порошок для приготування суспензії для ін'єкцій азацитидин

Будь ласка, уважно прочитайте цю інструкцію оскільки містить важливу інформацію для пацієнта.

Слід зберігати цей листок-вкладиш, щоб за необхідності прочитати його ще раз.

- За наявності будь-яких сумнівів слід проконсультуватися з лікарем, фармацевтом або медсестрою.
- Якщо у пацієнта спостерігаються будь-які побічні ефекти, у тому числі будь-які побічні ефекти, які не зазначені в цьому листку-вкладиші, слід повідомити про це лікаря, фармацевта або медсестру. Дивитися пункт 4.

Зміст листка-вкладиша

1. Що таке Азацитидин Аккорд і для чого він використовується
2. Що потрібно знати, перш ніж приймати лікарський засіб Азацитидин Аккорд
3. Як приймати Азацитидин Аккорд
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Азацитидин Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Азацитидин Аккорд і для чого він використовується

Що таке Азацитидин Аккорд

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд є протипухлинним засобом, який належить до групи лікарських засобів, які називаються «антиметаболітами». Азацитидин Аккорд містить активну речовину під назвою «азацитидин».

Для чого використовується Азацитидин Аккорд

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд використовується у дорослих, які не підходять для трансплантації стовбурових клітин, для лікування:

- мієлодиспластичних синдромів підвищеного ризику (МДС)
- хронічного мієломоноцитарного лейкозу (ХМЛ),
- гострого мієлолейкозу (ГМЛ).

Ці захворювання уражають кістковий мозок і можуть спричинити труднощі з належним виробленням клітин крові.

Як діє Азацитидин Аккорд

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд діє, запобігаючи росту ракових клітин. Азацитидин включений в генетичний матеріал клітин [рибонуклеїнова кислота (РНК) і дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК)]. Вважається, що він діє, змінюючи спосіб активації та дезактивації генів клітини, а також втручаючись у вироблення РНК і ДНК. Вважається, що ця дія виправляє порушення дозрівання та росту молодих клітин крові у кістковому мозку, що спричиняє мієлодиспластичні розлади, і вбиває ракові клітини при лейкозі.

У разі виникнення запитань про те, як діє лікарський засіб Азацитидин Аккорд або чому призначено цей препарат, слід звернутися до лікаря або медсестри.

2. Що потрібно знати, перш ніж приймати лікарський засіб Азацитидин Аккорд

Коли не слід приймати лікарський засіб Азацитидин Аккорд

- якщо у пацієнта алергія (гіперчутливість) на азацитидин або будь-який інший компонент цього лікарського засобу (перелічені у пункті 6),
- якщо у пацієнта прогресуючий рак печінки
- у разі годування груддю.

Застереження та запобіжні заходи

Перед початком прийому лікарського засобу Азацитидин Аккорд слід проконсультуватися з лікарем, фармацевтом або медсестрою, якщо у пацієнта:

- знижена кількість тромбоцитів, еритроцитів або лейкоцитів,
- захворювання нирок,
- захворювання печінки,
- захворювання серця, інфаркт або будь-яке захворювання легень в анамнезі.

Дослідження крові

Перед початком лікування лікарським засобом Азацитидин Аккорд і на початку кожного періоду лікування (так званий «цикл») будуть виконані дослідження крові. Мета цих досліджень – перевірити, чи достатньо у пацієнта кров'яних тілець і чи правильно працюють печінка та нирки.

Діти та молодь

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд не рекомендується застосовувати дітям та підліткам віком до 18-ти років.

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд та інші лікарські засоби

Слід повідомити лікаря, фармацевта або медсестру про всі лікарські засоби, які пацієнт приймає або нещодавно приймав, а також про будь-які лікарські засоби, які планує приймати. Лікарський засіб Азацитидин Аккорд може впливати на дію деяких інших лікарських засобів. Також деякі інші лікарські засоби можуть впливати на дію Азацитидину Аккорд.

Вагітність, годування груддю та вплив на фертильність

Вагітність

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд не слід застосовувати під час вагітності, оскільки це може бути шкідливим для дитини.

Використовувати ефективний метод контрацепції під час і до 3-х місяців після лікування лікарським засобом Азацитидин Аккорд. Слід негайно повідомити лікаря про вагітність під час лікування Азацитидином Аккорд.

Якщо Ви вагітна або годуєте груддю, вважаєте, що можете бути вагітною або плануєте вагітність, слід звернутися за порадою до лікаря або фармацевта, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Годування груддю

Під час прийому лікарського засобу Азацитидин Аккорд не слід годувати груддю. Невідомо, чи виділяється цей препарат у грудне молоко.

Вплив на фертильність

Чоловікам не слід зачинати дитину під час лікування лікарським засобом Азацитидин Аккорд. Використовувати ефективний метод контрацепції під час і протягом 3-х місяців після лікування цим препаратом.

Пацієнт повинен проконсультуватися зі своїм лікарем, якщо він хоче зберегти сперму перед початком цього лікування.

Керування транспортними засобами та робота з механізмами

У разі виникнення такого побічного ефекту, як втома, не керувати транспортним засобом та не працювати з механізмами.

3. Як приймати лікарський засіб Азацитидин Аккорд

Перш ніж призначити Азацитидин Аккорд, лікар призначить Вам додаткові лікарські засоби для запобігання нудоті та блюванню на початку кожного циклу лікування.

- Рекомендована доза становить 75 мг на м² поверхні тіла. Лікар підбере для Вас правильну дозу препарату Азацитидин Аккорд залежно від загального стану, зросту та ваги.
Лікар перевірить прогрес у Вашому лікуванні і за необхідності може змінити дозу.
- Лікарський засіб Азацитидин Аккорд приймають щодня протягом одного тижня, після чого 3 тижні перерви. Цей «цикл лікування» повторюється кожні 4 тижні. Зазвичай пацієнт отримує щонайменше 6 циклів лікування.

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд вводять у вигляді підшкірної ін'єкції лікар або медсестра. Його можна вводити під шкіру стегна, живота або плеча.

У разі виникнення додаткових запитань щодо застосування цього лікарського засобу слід звернутися до лікаря, фармацевта або медсестри.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча вони виникають не у всіх.

У разі виникнення будь-якого з перелічених нижче небажаних ефектів слід негайно повідомити лікаря:

- **Сонливість, тремтіння, жовтяниця, здуття живота та легкі синці.** Це можуть бути симптоми печінкової недостатності та становити загрозу для життя.
- **Набряки ніг і стоп, біль у спині, зменшення виділення води, підвищена спрага, прискорене серцебиття, запаморочення та нудота, блювання або зниження апетиту, а також відчуття розгубленості, неспокою або втоми.** Це можуть бути симптоми ниркової недостатності та становити загрозу для життя.
- **Лихоманка.** Це може бути наслідком інфекції через низьку кількість білих кров'яних тілець, що може загрожувати життю.
- **Біль у грудях або задишка, які можуть супроводжуватися лихоманкою.** Це може бути спричинено легеневою інфекцією під назвою «запалення легень» та може бути небезпечним для життя.
- **Кровотеча.** Наприклад, кров у калі через кровотечу в шлунку чи кишечнику або кровотеча всередині голови. Це можуть бути ознаки низького рівня тромбоцитів.
- **Утруднене дихання, набряк губ, свербіж або висип.** Це може бути наслідком алергічної реакції (гіперчутливості).

Інші побічні ефекти включають

Дуже поширені побічні ефекти (можуть спостерігатися більше ніж у 1 з 10 осіб)

- Низька кількість еритроцитів (анемія). Пацієнт може відчувати втому і блідість.
- Низька кількість лейкоцитів. Це може супроводжуватися лихоманкою. Також пацієнт більш схильний до інфекцій.
- Низька кількість тромбоцитів (тромбоцитопенія). Пацієнт більш схильний до кровотеч і синців.

- Запор, діарея, нудота, блювання.
- Запалення легень.
- Біль у грудях, задишка.
- Втома.
- Реакція у місці ін'єкції, включаючи почервоніння, біль або шкірну реакцію.
- Втрата апетиту.
- Біль у суглобах.
- Синці.
- Висип.
- Червоні або фіолетові крапки під шкірою.
- Біль у животі.
- Свербіж.
- Лихоманка.
- Біль у носі та горлі.
- Запаморочення. Головний біль.
- Проблеми зі сном (безсоння).
- Носова кровотеча.
- М'язові болі.
- Слабкість.
- Втрата ваги.
- Низький рівень калію в крові.

Поширені побічні ефекти (можуть спостерігатися у не більше ніж 1 з 10 осіб)

- Кровотеча всередині черепа.
- Інфекція крові, спричинена бактеріями (сепсис). Це може бути наслідком низького рівня лейкоцитів у крові.
- Відмова кісткового мозку. Це може призвести до зниження рівня червоних і білих кров'яних тілець і тромбоцитів.
- Тип анемії, при якому знижується кількість еритроцитів і лейкоцитів, а також тромбоцитів.
- Інфекція сечі.
- Вірусна інфекція, яка викликає герпес на губі.
- Кровоточивість ясен, кровотеча в шлунку або кишечнику, кровотеча навколо заднього проходу внаслідок геморою (гемороїдальні кровотечі), кровотеча в оці, кровотеча під шкірою або в шкірі (гематоми).
- Кров у сечі.
- Виразки ротової порожнини або язика.
- Ураження шкіри в місці введення. До них належать набряки, тверді утворення, синці, кровотечі на шкірі (гематоми), висип, свербіж і зміни кольору шкіри.
- Почервоніння шкіри.
- Інфекція шкіри (запалення сполучної тканини).
- Інфекція носа та горла або біль у горлі.
- Біль у носі або нежить, або біль у пазухах (синусит).
- Високий або низький артеріальний тиск (гіпертонія або гіпотонія).
- Задишка під час руху.
- Біль у горлі і гортані.
- Розлади травлення.
- Млявість.
- Загальне нездужання.
- Страх.
- Дезорієнтація.
- Випадіння волосся.
- Ниркова недостатність.
- Дегідратація (втрата і нестача води в організмі).
- Білий наліт на язиці, внутрішній стороні щік і іноді на піднебінні, яснах і мигдаликах (молочниця ротової порожнини).
- Неприємність.
- Падіння артеріального тиску після його виникнення (ортостатична гіпотензія), що призводить до запаморочення при стоянні або сидінні.
- Сонливість.

- Кровотеча в місці введення катетера.
- Захворювання, що уражає кишечник, із такими симптомами, як лихоманка, блювання та біль у животі (запалення слизової оболонки кишечника).
- Рідина навколо легень (плевральний випіт).
- Озноб.
- М'язові судоми.
- Опуклий шкірний висип, що свербить (кропив'янка).
- Накопичення рідини навколо серця (перикардіальний випіт).

Нечасті побічні ефекти (можуть спостерігатися не більше ніж у 1 із 100 осіб)

- Алергічна реакція (гіперчутливість).
- Тремтіння.
- Печінкова недостатність.
- Великі, сливового кольору, опуклі, болючі плями на шкірі з лихоманкою.
- Болюча виразка шкіри (гангренозна піодермія).
- Запалення зовнішньої оболонки серця (перикардит).

Рідкісні побічні ефекти (можуть спостерігатися не більше ніж у 1 із 1000 осіб)

- Сухий кашель.
- Неболюча набряклість кінчиків пальців (паличкоподібні пальці).
- Синдром розпаду пухлини – ускладнення метаболізму, що може настати протягом лікування новоутворення, а також інколи без лікування. Це ускладнення спричинене продуктом відмерлих тканин новоутворення і може включати:
- зміни у хімічному складі крові, підвищення концентрації калію, фосфору, сечової кислоти та зниження рівня кальцію, що призводить в результаті до розладів функції нирок, серцевого ритму, настання судом, а інколи до смерті.

Частота невідома (частота не може бути визначена на підставі наявних даних)

- Інфекція глибоких шарів шкіри, яка швидко поширюється, спричиняючи ушкодження шкіри та тканин, що може бути небезпечним для життя (некротичний фасціїт).

Повідомлення про побічні ефекти

У разі виникнення будь-яких побічних ефектів, включаючи будь-які побічні ефекти, не зазначені в цьому листку-вкладиші, слід повідомити про це лікарю, фармацевту або медсестрі.

Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо за адресою.

Національне агентство з лікарських засобів та медичних виробів

вул. Авіатор Санетеску № 48, сектор 1

Бухарест 011478- RO

електронна адреса: adr@anm.ro

Веб-сайт: www.anm.ro

Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти забезпечити додаткову інформацію відносно безпеки цього препарату.

5. Як зберігати лікарський засіб Азацитин Аккорд

Лікарський засіб зберігати в недоступному для дітей місці.

Не використовувати цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на етикетці флакона та картонній упаковці. Термін придатності означає останній день зазначеного місяця.

Лікар, фармацевт або медсестра відповідають за зберігання лікарського засобу Азацитин Аккорд. Вони також відповідають за приготування лікарського засобу Азацитин Аккорд і належну утилізацію будь-яких невикористаних залишків.

Нерозкриті флакони лікарського засобу – не потребує особливих умов зберігання.

Для негайного використання

Після приготування суспензії її необхідно ввести протягом 60 хвилин.

Для подальшого використання

Якщо суспензію лікарського засобу Азацитидин Аккорд було приготовлено з використанням неохолодженої води для ін'єкцій, розведену суспензію слід помістити в холодильник (2°C – 8°C) одразу після приготування і зберігати там не більше 8 годин.

Якщо суспензію лікарського засобу Азацитидин Аккорд було приготовлено з використанням охолодженої (2°C – 8°C) води для ін'єкцій, розведену суспензію слід помістити в холодильник (2°C – 8°C) одразу після розведення та зберігати там не більше 22 годин.

Перед введенням суспензії слід дати нагрітися до кімнатної температури (20°C – 25°C) протягом максимум 30 хвилин.

Якщо в суспензії присутні великі частинки, її слід утилізувати.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить лікарський засіб Азацитидин Аккорд

- Діюча речовина лікарського засобу – азацитидин. 1 флакон містить 100 мг або 150 мг азацитидину. Після приготування шляхом розведення з додаванням 4 мл або 6 мл води для ін'єкцій приготовлена суспензія містить 25 мг/мл азацитидину.
- Допоміжною речовиною є манітол (E421).

Як виглядає лікарський засіб Азацитидин Аккорд і вміст упаковки

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд – це білий порошок для приготування суспензії для ін'єкцій, який постачається у скляному флаконі, що містить 100 мг або 150 мг азацитидину.

Розміри упаковок

1 флакон містить 100 мг азацитидину

1 флакон містить 150 мг азацитидину

Відповідальний суб'єкт

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр

Молл де Барселона, б/н

Едіфісі Ест 6 поверх

08039 Барселона, Іспанія

Виробник

«Аккорд Хелскеа Полска Сп. з.о.о.

Вул. Лутомерска 50,

95-200 Паб'яніце

Польща

Дата останнього перегляду листка-вкладиша: 03/2022.

Детальну інформацію про цей лікарський засіб можна знайти на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів:

<http://www.ema.europa.eu>. Там також є посилання на веб-сайти про рідкісні захворювання та лікування.

Наведена далі інформація призначена лише для медичного персоналу:

Рекомендації щодо безпечного поводження

Азацитидин Аккорд є цитотоксичним лікарським засобом, і, як і з іншими потенційно токсичними сполуками, слід бути обережним під час роботи та приготування суспензій азацитидину. Слід дотримуватися процедур належного поводження та утилізації протипухлинних лікарських засобів.

У разі якщо приготовлений препарат азацитидин потрапив на шкіру, її слід негайно та ретельно промити водою з милом. У разі потрапляння на слизові оболонки ретельно промити водою.

Фармацевтична несумісність

Не змішувати цей лікарський засіб з іншими лікарськими засобами, крім зазначених нижче (див. «Процедура приготування»).

Процедура приготування

Продукт Азацитидин Аккорд потрібно розвести водою для ін'єкцій. Термін придатності розведеного лікарського засобу можна подовжити шляхом розведення його охолодженою (2°C – 8°C) водою для ін'єкцій. Правила зберігання готового продукту наведені нижче.

- Слід забезпечити наявність таких предметів:
Флакони (флакони) з азацитидином, флакон (флакони) з водою для ін'єкцій, нестерильні хірургічні рукавички, спиртові тампони, шприц (шприці) для ін'єкцій об'ємом 5 мл з голкою (голками).
- У шприц необхідно набрати необхідну кількість води для ін'єкцій. Переконайтеся, що зі шприца видалено повітря.

Флакони, що містять	Кількість води для ін'єкцій	Кінцева концентрація
100 мг	4 мл	25 мг/мл
150 мг	6 мл	25 мг/мл

- Ввести голку шприца з водою для ін'єкцій через гумову пробку флакона з азацитидином, а потім повільно ввести воду для ін'єкцій у флакон.
- Вийнявши шприц і голку, інтенсивно струсити флакон до отримання однорідної каламутної суспензії. Після розчинення кожен мл суспензії містить 25 мг азацитидину (100 мг/4 мл або 150 мг/6 мл). Приготовлений препарат являє собою однорідну каламутну суспензію без агломератів. **Суспензію слід утилізувати, якщо вона містить великі частинки або агломерати. Не слід фільтрувати суспензію після приготування, оскільки це може призвести до видалення діючої речовини. Слід звернути увагу, що в деяких адаптерах, шипах і закритих системах є фільтри. Тому такі елементи не слід використовувати для введення лікарського засобу після приготування.**
- Зняти гумову пробку та вставити нову голку та шприц у флакон. Потім перевернути флакон догори дном, переконавшись, що кінчик голки знаходиться нижче рівня рідини. Потім поршень слід відтягнути назад, щоб отримати необхідну кількість лікарського засобу для правильної дози. Переконайтеся, що зі шприца видалено повітря. Потім витягнути голку та шприц з флакона та викинути голку.
- Міцно приєднати нову голку для підшкірних ін'єкцій (рекомендовано 25 G) до шприца. Не промивати голку перед ін'єкцією, щоб зменшити частоту місцевих реакцій у місці ін'єкції.
- Якщо потрібно більше одного флакона, слід повторити всі описані вище дії для приготування суспензії. Для доз, де потрібно більше одного флакона, дозу слід розділити порівну, наприклад, 150 мг = 6 мл, 2 шприці по 3 мл у кожному шприці. Через затримання у флаконі та в голці може бути неможливо вилучити всю суспензію з флакона.
- Вміст шприца з дозою необхідно відновити безпосередньо перед введенням. Температура суспензії під час ін'єкції повинна бути приблизно 20 – 25°C. Для повторного відновлення енергійно покрутити шприц між долонями, доки суспензія не стане

однорідною та каламутною. Суспензію слід утилізувати, якщо вона містить великі частинки або агломерати.

Зберігання продукту після приготування

Для негайного використання

Суспензію препарату Азацитидин Аккорд можна приготувати безпосередньо перед застосуванням, а приготовлену суспензію слід ввести протягом 60 хвилин. Якщо час, що минув, перевищує 60 хвилин, відновлену суспензію слід належним чином утилізувати та приготувати нову дозу.

Для подальшого використання

Якщо препарат Азацитидин Аккорд був приготовлений з використанням неохолодженої води для ін'єкцій, відновлену суспензію слід помістити в холодильник (2°C – 8°C) одразу після приготування та зберігати там не більше 8 годин. Якщо минуло більше 8 годин зберігання у холодильнику, суспензію слід утилізувати належним чином і приготувати нову дозу.

Якщо препарат був приготовлений з використанням охолодженої (2°C – 8°C) води для ін'єкцій, відновлену суспензію слід помістити в холодильник (2°C – 8°C) одразу після розведення та зберігати в холодильнику не більше 22-х годин. Якщо час зберігання в холодильнику перевищує 22 години, суспензію слід утилізувати та приготувати нову дозу. Дайте шприцу, наповненому відновленою суспензією, досягти температури приблизно 20°C – 25°C протягом максимум 30 хвилин перед введенням. Якщо час, що минув, перевищує 30 хвилин, суспензію слід утилізувати відповідним чином і приготувати нову дозу.

Розрахунок індивідуальної дози

Загальну дозу можна розрахувати за площею поверхні тіла (ППТ) таким чином:
загальна доза = доза (мг/м²) x поверхня тіла (м²)

Таблиця нижче є лише прикладом того, як розраховуються індивідуальні дози азацитидину на основі середнього значення ППТ 1,8 м².

<u>Доза мг/м²</u> <u>(% рекомендованої</u> <u>початкової дози)</u>	<u>Ціла доза на основі</u> <u>значення</u> <u>ППТ 1,8 м²</u>	<u>Кількість потрібних</u> <u>флаконів</u>		<u>Необхідний цілий</u> <u>об'єм приготовленої</u> <u>суспензії</u>
		флакон 100 мг	флакон 150 мг	
75 мг/м ² (100%)	135 мг	2 флакона	1 флакон	5,4 мл
37,5 мг/м ² (50%)	67,5 мг	1 флакон	1 флакон	2,7 мл
25 мг/м ² (33%)	45 мг	1 флакон	1 флакон	1,8 мл

Спосіб застосування

Відновлену суспензію не слід фільтрувати.

Розведений продукт Азацитидин Аккорд слід вводити підшкірно (ввести голку під кутом 45-90°) за допомогою голки 25 G в плече, стегно або живіт.

Дози, що перевищують 4 мл, слід вводити в два різні місця.

Місця ін'єкцій слід змінювати. Нові ін'єкції слід робити щонайменше на 2,5 см від попереднього місця і ніколи не робити ін'єкції в чутливі, синці, червоні або тверді ділянки.

Утилізація

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих приписів.

(6016147) Date : 28.03.22, 04.04.22, 07.04.22

На макет також нанесені технічні позначки та вказівки виробника, що стосуються логотипу, штрих-коду

Переклад Інструкції для медичного застосування лікарського засобу: інформація для пацієнта, що планується до ввозу на територію України

Листок-вкладиш до упаковки: інформація для користувача
Чеська Республіка

Аккорд

Азацитидин Аккорд, 25 мг/мл, порошок для приготування суспензії для ін'єкцій азацитидин

Будь ласка, уважно прочитайте цю інструкцію оскільки містить важливу інформацію для пацієнта.

Слід зберігати цей листок-вкладиш, щоб за необхідності прочитати його ще раз.

- За наявності будь-яких сумнівів слід проконсультуватися з лікарем, фармацевтом або медсестрою.
- Якщо у пацієнта спостерігаються будь-які побічні ефекти, у тому числі будь-які побічні ефекти, які не зазначені в цьому листку-вкладиші, слід повідомити про це лікаря, фармацевта або медсестру. Дивитися пункт 4.

Зміст листка-вкладиша

1. Що таке Азацитидин Аккорд і для чого він використовується
2. Що потрібно знати, перш ніж приймати лікарський засіб Азацитидин Аккорд
3. Як приймати Азацитидин Аккорд
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Азацитидин Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Азацитидин Аккорд і для чого він використовується

Що таке Азацитидин Аккорд

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд є протипухлинним засобом, який належить до групи лікарських засобів, які називаються «антиметаболітами». Азацитидин Аккорд містить активну речовину під назвою «азацитидин».

Для чого використовується Азацитидин Аккорд

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд використовується у дорослих, які не підходять для трансплантації стовбурових клітин, для лікування:

- мієлодиспластичних синдромів підвищеного ризику (МДС)
- хронічного мієломоноцитарного лейкозу (ХМЛ),
- гострого мієлолейкозу (ГМЛ).

Ці захворювання уражають кістковий мозок і можуть спричинити труднощі з належним виробленням клітин крові.

Як діє Азацитидин Аккорд

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд діє, запобігаючи росту ракових клітин. Азацитидин включений в генетичний матеріал клітин [рибонуклеїнова кислота (РНК) і дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК)]. Вважається, що він діє, змінюючи спосіб активації та дезактивації генів клітини, а також втручаючись у вироблення РНК і ДНК. Вважається, що ця дія виправляє порушення дозрівання та росту молодих клітин крові у кістковому мозку, що спричиняє мієлодиспластичні розлади, і вбиває ракові клітини при лейкозі.

У разі виникнення запитань про те, як діє лікарський засіб Азацитидин Аккорд або чому призначено цей препарат, слід звернутися до лікаря або медсестри.

2. Що потрібно знати, перш ніж приймати лікарський засіб Азацитидин Аккорд

Коли не слід приймати лікарський засіб Азацитидин Аккорд

- якщо у пацієнта алергія (гіперчутливість) на азацитидин або будь-який інший компонент цього лікарського засобу (перелічені у пункті 6),
- якщо у пацієнта прогресуючий рак печінки
- у разі годування груддю.

Застереження та запобіжні заходи

Перед початком прийому лікарського засобу Азацитидин Аккорд слід проконсультуватися з лікарем, фармацевтом або медсестрою, якщо у пацієнта:

- знижена кількість тромбоцитів, еритроцитів або лейкоцитів,
- захворювання нирок,
- захворювання печінки,
- захворювання серця, інфаркт або будь-яке захворювання легень в анамнезі.

Дослідження крові

Перед початком лікування лікарським засобом Азацитидин Аккорд і на початку кожного періоду лікування (так званий «цикл») будуть виконані дослідження крові. Мета цих досліджень – перевірити, чи достатньо у пацієнта кров'яних тілець і чи правильно працюють печінка та нирки.

Діти та молодь

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд не рекомендується застосовувати дітям та підліткам віком до 18-ти років.

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд та інші лікарські засоби

Слід повідомити лікаря, фармацевта або медсестру про всі лікарські засоби, які пацієнт приймає або нещодавно приймав, а також про будь-які лікарські засоби, які планує приймати. Лікарський засіб Азацитидин Аккорд може впливати на дію деяких інших лікарських засобів. Також деякі інші лікарські засоби можуть впливати на дію Азацитидину Аккорд.

Вагітність, годування груддю та вплив на фертильність

Вагітність

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд не слід застосовувати під час вагітності, оскільки це може бути шкідливим для дитини.

Використовувати ефективний метод контрацепції під час і до 3-х місяців після лікування лікарським засобом Азацитидин Аккорд. Слід негайно повідомити лікаря про вагітність під час лікування Азацитидином Аккорд.

Якщо Ви вагітна або годуєте груддю, вважаєте, що можете бути вагітною або плануєте вагітність, слід звернутися за порадою до лікаря або фармацевта, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Годування груддю

Під час прийому лікарського засобу Азацитидин Аккорд не слід годувати груддю. Невідомо, чи виділяється цей препарат у грудне молоко.

Вплив на фертильність

Чоловікам не слід зачинати дитину під час лікування лікарським засобом Азацитидин Аккорд. Використовувати ефективний метод контрацепції під час і протягом 3-х місяців після лікування цим препаратом.

Пацієнт повинен проконсультуватися зі своїм лікарем, якщо він хоче зберегти сперму перед початком цього лікування.

Керування транспортними засобами та робота з механізмами

У разі виникнення такого побічного ефекту, як втома, не керувати транспортним засобом та не працювати з механізмами.

3. Як приймати лікарський засіб Азацитидин Аккорд

Перш ніж призначити Азацитидин Аккорд, лікар призначить Вам додаткові лікарські засоби для запобігання нудоті та блюванню на початку кожного циклу лікування.

- Рекомендована доза становить 75 мг на м² поверхні тіла. Лікар підбере для Вас правильну дозу препарату Азацитидин Аккорд залежно від загального стану, зросту та ваги.
Лікар перевірить прогрес у Вашому лікуванні і за необхідності може змінити дозу.
- Лікарський засіб Азацитидин Аккорд приймають щодня протягом одного тижня, після чого 3 тижні перерви. Цей «цикл лікування» повторюється кожні 4 тижні. Зазвичай пацієнт отримує щонайменше 6 циклів лікування.

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд вводять у вигляді підшкірної ін'єкції лікар або медсестра. Його можна вводити під шкіру стегна, живота або плеча.

У разі виникнення додаткових запитань щодо застосування цього лікарського засобу слід звернутися до лікаря, фармацевта або медсестри.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча вони виникають не у всіх.

У разі виникнення будь-якого з перелічених нижче небажаних ефектів слід негайно повідомити лікаря:

- **Сонливість, тремтіння, жовтяниця, здуття живота та легкі синці.** Це можуть бути симптоми печінкової недостатності та становити загрозу для життя.
- **Набряки ніг і стоп, біль у спині, зменшення виділення води, підвищена спрага, прискорене серцебиття, запаморочення та нудота, блювання або зниження апетиту, а також відчуття розгубленості, неспокою або втоми.** Це можуть бути симптоми ниркової недостатності та становити загрозу для життя.
- **Лихоманка.** Це може бути наслідком інфекції через низьку кількість білих кров'яних тілець, що може загрожувати життю.
- **Біль у грудях або задишка, які можуть супроводжуватися лихоманкою.** Це може бути спричинено легеневою інфекцією під назвою «запалення легень» та може бути небезпечним для життя.
- **Кровотеча.** Наприклад, кров у калі через кровотечу в шлунку чи кишечнику або кровотеча всередині голови. Це можуть бути ознаки низького рівня тромбоцитів.
- **Утруднене дихання, набряк губ, свербіж або висип.** Це може бути наслідком алергічної реакції (гіперчутливості).

Інші побічні ефекти включають

Дуже поширені побічні ефекти (можуть спостерігатися більше ніж у 1 з 10 осіб)

- Низька кількість еритроцитів (анемія). Пацієнт може відчувати втому і блідість.
- Низька кількість лейкоцитів. Це може супроводжуватися лихоманкою. Також пацієнт більш схильний до інфекцій.
- Низька кількість тромбоцитів (тромбоцитопенія). Пацієнт більш схильний до кровотеч і синців.

- Запор, діарея, нудота, блювання.
- Запалення легень.
- Біль у грудях, задишка.
- Втома.
- Реакція у місці ін'єкції, включаючи почервоніння, біль або шкірну реакцію.
- Втрата апетиту.
- Біль у суглобах.
- Синці.
- Висип.
- Червоні або фіолетові крапки під шкірою.
- Біль у животі.
- Свербіж.
- Лихоманка.
- Біль у носі та горлі.
- Запаморочення. Головний біль.
- Проблеми зі сном (безсоння).
- Носова кровотеча.
- М'язові болі.
- Слабкість.
- Втрата ваги.
- Низький рівень калію в крові.

Поширені побічні ефекти (можуть спостерігатися у не більше ніж 1 з 10 осіб)

- Кровотеча всередині черепа.
- Інфекція крові, спричинена бактеріями (сепсис). Це може бути наслідком низького рівня лейкоцитів у крові.
- Відмова кісткового мозку. Це може призвести до зниження рівня червоних і білих кров'яних тілець і тромбоцитів.
- Тип анемії, при якому знижується кількість еритроцитів і лейкоцитів, а також тромбоцитів.
- Інфекція сечі.
- Вірусна інфекція, яка викликає герпес на губі.
- Кровоточивість ясен, кровотеча в шлунку або кишечнику, кровотеча навколо заднього проходу внаслідок геморою (гемороїдальні кровотечі), кровотеча в оці, кровотеча під шкірою або в шкірі (гематоми).
- Кров у сечі.
- Виразки ротової порожнини або язика.
- Ураження шкіри в місці введення. До них належать набряки, тверді утворення, синці, кровотечі на шкірі (гематоми), висип, свербіж і зміни кольору шкіри.
- Почервоніння шкіри.
- Інфекція шкіри (запалення сполучної тканини).
- Інфекція носа та горла або біль у горлі.
- Біль у носі або нежить, або біль у пазухах (синусит).
- Високий або низький артеріальний тиск (гіпертонія або гіпотонія).
- Задишка під час руху.
- Біль у горлі і гортані.
- Розлади травлення.
- Млявість.
- Загальне нездужання.
- Страх.
- Дезорієнтація.
- Випадіння волосся.
- Ниркова недостатність.
- Дегідратація (втрата і нестача води в організмі).
- Білий наліт на язиці, внутрішній стороні щік і іноді на піднебінні, яснах і мигдаликах (молочниця ротової порожнини).
- Непритомність.
- Падіння артеріального тиску після його виникнення (ортостатична гіпотензія), що призводить до запаморочення при стоянні або сидінні.
- Сонливість.

- Кровотеча в місці введення катетера.
- Захворювання, що уражає кишечник, із такими симптомами, як лихоманка, блювання та біль у животі (запалення слизової оболонки кишечника).
- Рідина навколо легень (плевральний випіт).
- Озноб.
- М'язові судоми.
- Опуклий шкірний висип, що свербить (кропив'янка).
- Накопичення рідини навколо серця (перикардіальний випіт).

Нечасті побічні ефекти (можуть спостерігатися не більше ніж у 1 із 100 осіб)

- Алергічна реакція (гіперчутливість).
- Тремтіння.
- Печінкова недостатність.
- Великі, сливового кольору, опуклі, болючі плями на шкірі з лихоманкою.
- Болюча виразка шкіри (гангренозна піодермія).
- Запалення зовнішньої оболонки серця (перикардит).

Рідкісні побічні ефекти (можуть спостерігатися не більше ніж у 1 із 1000 осіб)

- Сухий кашель.
- Неболюча набряклість кінчиків пальців (паличкоподібні пальці).
- Синдром розпаду пухлини – ускладнення метаболізму, що може настати протягом лікування новоутворення, а також інколи без лікування. Це ускладнення спричинене продуктом відмерлих тканин новоутворення і може включати:
- зміни у хімічному складі крові, підвищення концентрації калію, фосфору, сечової кислоти та зниження рівня кальцію, що призводить в результаті до розладів функції нирок, серцевого ритму, настання судом, а інколи до смерті.

Частота невідома (частота не може бути визначена на підставі наявних даних)

- Інфекція глибоких шарів шкіри, яка швидко поширюється, спричиняючи ушкодження шкіри та тканин, що може бути небезпечним для життя (некротичний фасціїт).

Повідомлення про побічні ефекти

У разі виникнення будь-яких побічних ефектів, включаючи будь-які побічні ефекти, не зазначені в цьому листку-вкладиші, слід повідомити про це лікарю, фармацевту або медсестрі.

Також можна повідомити про побічні ефекти безпосередньо за адресою.

Державний інститут контролю за наркотиками

Сробарова 48 100 41 Прага 10

Веб-сайт: www.sukl.cz/nahlasit-nezadousci-ucinek

Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти забезпечити додаткову інформацію відносно безпеки цього препарату.

5. Як зберігати лікарський засіб Азацидин Аккорд

Лікарський засіб зберігати в недоступному для дітей місці.

Не використовувати цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на етикетці флакона та картонній упаковці. Термін придатності означає останній день зазначеного місяця.

Лікар, фармацевт або медсестра відповідають за зберігання лікарського засобу Азацидин Аккорд. Вони також відповідають за приготування лікарського засобу Азацидин Аккорд і належну утилізацію будь-яких невикористаних залишків.

Нерозкриті флакони лікарського засобу – не потребує особливих умов зберігання.

Для негайного використання

Після приготування суспензії її необхідно ввести протягом 60 хвилин.

Для подальшого використання

Якщо суспензію лікарського засобу Азацитидин Аккорд було приготовлено з використанням охолодженої води для ін'єкцій, розведену суспензію слід помістити в холодильник (2°C – 8°C) одразу після приготування і зберігати там не більше 8 годин.

Якщо суспензію лікарського засобу Азацитидин Аккорд було приготовлено з використанням охолодженої (2°C – 8°C) води для ін'єкцій, розведену суспензію слід помістити в холодильник (2°C – 8°C) одразу після розведення та зберігати там не більше 22 годин.

Перед введенням суспензії слід дати нагрітися до кімнатної температури (20°C – 25°C) протягом максимум 30 хвилин.

Якщо в суспензії присутні великі частинки, її слід утилізувати.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить лікарський засіб Азацитидин Аккорд

- Діюча речовина лікарського засобу – азацитидин. 1 флакон містить 100 мг або 150 мг азацитидину. Після приготування шляхом розведення з додаванням 4 мл або 6 мл води для ін'єкцій приготовлена суспензія містить 25 мг/мл азацитидину.
- Допоміжною речовиною є манітол (E421).

Як виглядає лікарський засіб Азацитидин Аккорд і вміст упаковки

Лікарський засіб Азацитидин Аккорд – це білий порошок для приготування суспензії для ін'єкцій, який постачається у скляному флаконі, що містить 100 мг або 150 мг азацитидину.

Розміри упаковок

1 флакон містить 100 мг азацитидину

1 флакон містить 150 мг азацитидину

Відповідальний суб'єкт

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр

Молл де Барселона, б/н

Едіфісі Ест 6 поверх

08039 Барселона, Іспанія

Виробник

«Аккорд Хелскеа Полска Сп. з.о.о.

Вул. Лутомерска 50,

95-200 Паб'яніце

Польща

Дата останнього перегляду листка-вкладиша: 03/2022.

Детальну інформацію про цей лікарський засіб можна знайти на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів:

<http://www.ema.europa.eu>. Там також є посилання на веб-сайти про рідкісні захворювання та лікування.

Наведена далі інформація призначена лише для медичного персоналу:

Рекомендації щодо безпечного поводження

Азацитидин Аккорд є цитотоксичним лікарським засобом, і, як і з іншими потенційно токсичними сполуками, слід бути обережним під час роботи та приготування суспензій азацитидину. Слід дотримуватися процедур належного поводження та утилізації протипухлинних лікарських засобів.

У разі якщо приготовлений препарат азацитидин потрапив на шкіру, її слід негайно та ретельно промити водою з милом. У разі потрапляння на слизові оболонки ретельно промити водою.

Фармацевтична несумісність

Не змішувати цей лікарський засіб з іншими лікарськими засобами, крім зазначених нижче (див. «Процедура приготування»).

Процедура приготування

Продукт Азацитидин Аккорд потрібно розвести водою для ін'єкцій. Термін придатності розведеного лікарського засобу можна подовжити шляхом розведення його охолодженою (2°C – 8°C) водою для ін'єкцій. Правила зберігання готового продукту наведені нижче.

1. Слід забезпечити наявність таких предметів:
Флакони (флакони) з азацитидином, флакон (флакони) з водою для ін'єкцій, нестерильні хірургічні рукавички, спиртові тампони, шприц (шприці) для ін'єкцій об'ємом 5 мл з голкою (голками).
2. У шприц необхідно набрати необхідну кількість води для ін'єкцій. Переконайтеся, що зі шприца видалено повітря.

Флакони, що містять	Кількість води для ін'єкцій	Кінцева концентрація
100 мг	4 мл	25 мг/мл
150 мг	6 мл	25 мг/мл

3. Ввести голку шприца з водою для ін'єкцій через гумову пробку флакона з азацитидином, а потім повільно ввести воду для ін'єкцій у флакон.
4. Вийнявши шприц і голку, інтенсивно струсити флакон до отримання однорідної каламутної суспензії. Після розчинення кожен мл суспензії містить 25 мг азацитидину (100 мг/4 мл або 150 мг/6 мл). Приготовлений препарат являє собою однорідну каламутну суспензію без агломератів. Суспензію слід утилізувати, якщо вона містить великі частинки або агломерати. Не слід фільтрувати суспензію після приготування, оскільки це може призвести до видалення діючої речовини. Слід звернути увагу, що в деяких адаптерах, шипах і закритих системах є фільтри. Тому такі елементи не слід використовувати для введення лікарського засобу після приготування.
5. Зняти гумову пробку та вставити нову голку та шприц у флакон. Потім перевернути флакон догори дном, переконавшись, що кінчик голки знаходиться нижче рівня рідини. Потім поршень слід відтягнути назад, щоб отримати необхідну кількість лікарського засобу для правильної дози. Переконайтеся, що зі шприца видалено повітря. Потім витягнути голку та шприц з флакона та викинути голку.
6. Міцно приєднати нову голку для підшкірних ін'єкцій (рекомендовано 25 G) до шприца. Не промивати голку перед ін'єкцією, щоб зменшити частоту місцевих реакцій у місці ін'єкції.
7. Якщо потрібно більше одного флакона, слід повторити всі описані вище дії для приготування суспензії. Для доз, де потрібно більше одного флакона, дозу слід розділити порівну, наприклад, 150 мг = 6 мл, 2 шприці по 3 мл у кожному шприці. Через затримання у флаконі та в голці може бути неможливо вилучити всю суспензію з флакона.
8. Вміст шприца з дозою необхідно відновити безпосередньо перед введенням. Температура суспензії під час ін'єкції повинна бути приблизно 20 – 25°C. Для повторного відновлення енергійно покрутити шприц між долонями, доки суспензія не стане

однорідною та каламутною. Суспензію слід утилізувати, якщо вона містить великі частинки або агломерати.

Зберігання продукту після приготування

Для негайного використання

Суспензію препарату Азацитидин Аккорд можна приготувати безпосередньо перед застосуванням, а приготовлену суспензію слід ввести протягом 60 хвилин. Якщо час, що минув, перевищує 60 хвилин, відновлену суспензію слід належним чином утилізувати та приготувати нову дозу.

Для подальшого використання

Якщо препарат Азацитидин Аккорд був приготовлений з використанням неохолодженої води для ін'єкцій, відновлену суспензію слід помістити в холодильник (2°C – 8°C) одразу після приготування та зберігати там не більше 8 годин. Якщо минуло більше 8 годин зберігання у холодильнику, суспензію слід утилізувати належним чином і приготувати нову дозу.

Якщо препарат був приготовлений з використанням охолодженої (2°C – 8°C) води для ін'єкцій, відновлену суспензію слід помістити в холодильник (2°C – 8°C) одразу після розведення та зберігати в холодильнику не більше 22-х годин. Якщо час зберігання в холодильнику перевищує 22 години, суспензію слід утилізувати та приготувати нову дозу. Дайте шприцу, наповненому відновленою суспензією, досягти температури приблизно 20°C – 25°C протягом максимум 30 хвилин перед введенням. Якщо час, що минув, перевищує 30 хвилин, суспензію слід утилізувати відповідним чином і приготувати нову дозу.

Розрахунок індивідуальної дози

Загальну дозу можна розрахувати за площею поверхні тіла (ППТ) таким чином:
загальна доза = доза (мг/м²) x поверхня тіла (м²)

Таблиця нижче є лише прикладом того, як розраховуються індивідуальні дози азацитидину на основі середнього значення ППТ 1,8 м².

<u>Доза мг/м²</u> <u>(% рекомендованої</u> <u>початкової дози)</u>	<u>Ціла доза на основі</u> <u>значення</u> <u>ППТ 1,8 м²</u>	<u>Кількість потрібних</u> <u>флаконів</u>		<u>Необхідний цілий</u> <u>об'єм приготовленої</u> <u>суспензії</u>
		флакон 100 мг	флакон 150 мг	
75 мг/м ² (100%)	135 мг	2 флакона	1 флакон	5,4 мл
37,5 мг/м ² (50%)	67,5 мг	1 флакон	1 флакон	2,7 мл
25 мг/м ² (33%)	45 мг	1 флакон	1 флакон	1,8 мл

Спосіб застосування

Відновлену суспензію не слід фільтрувати.

Розведений продукт Азацитидин Аккорд слід вводити підшкірно (ввести голку під кутом 45-90°) за допомогою голки 25 G в плече, стегно або живіт.

Дози, що перевищують 4 мл, слід вводити в два різні місця.

Місця ін'єкцій слід змінювати. Нові ін'єкції слід робити щонайменше на 2,5 см від попереднього місця і ніколи не робити ін'єкції в чутливі, синці, червоні або тверді ділянки.

Утилізація

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих приписів.

(6016147) Date : 28.03.22, 04.04.22, 07.04.22

На макет також нанесені технічні позначки та вказівки виробника, що стосуються логотипу, штрих-коду

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Азацитидин Аккорд, порошок для приготування суспензії для ін'єкцій, 25 мг/мл

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

100 мг/флакон:

1 флакон містить 100 мг азацитидину. Після розведення 1 мл суспензії містить 25 мг азацитидину.

150 мг/флакон:

1 флакон містить 150 мг азацитидину. Після розведення 1 мл суспензії містить 25 мг азацитидину.

Повний перелік допоміжних речовин наведений у розділі 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Порошок для приготування суспензії для ін'єкцій.

Білий ліофілізований порошок або таблетка.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1. Показання

Азацитидин Аккорд показаний для лікування дорослих пацієнтів, яким не підходить трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), із такими захворюваннями:

- мієлодиспластичні синдроми 2-го середнього та високого рівня ризику (МДС) за Міжнародною прогностичною системою оцінки (IPSS),
- хронічний мієломоноцитарний лейкоз (ХММЛ) із 10-29 % бластів кісткового мозку без мієлопроліферативного розладу,
- гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) із 20-30 % бластів і багатолінійною дисплазією, згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ),
- ГМЛ із >30% бластів кісткового мозку за класифікацією ВООЗ.

4.2. Дози та спосіб застосування

Лікування Азацитидином Аккорд слід розпочинати та контролювати під наглядом лікаря, який має досвід застосування хіміотерапевтичних засобів. Пацієнтам необхідно провести премедикацію протиблювотними засобами від нудоти та блювання.

Визначити

Дози

Рекомендована початкова доза для першого циклу лікування для всіх пацієнтів, незалежно від початкових гематологічних лабораторних значень, становить 75 мг/м^2 площі поверхні тіла і вводиться підшкірно щодня протягом 7 днів, після чого відбувається перерва на 21 день (28-денний цикл лікування).

Рекомендується, щоб пацієнти проходили лікування протягом мінімум 6-ти циклів. Лікування слід продовжувати до тих пір, поки пацієнт отримує користь від лікування, або до прогресування захворювання.

Слід спостерігати за пацієнтами, звертаючи увагу на ознаки гематологічної реакції/токсичності та токсичності для нирок (див. розділ 4.4); може знадобитися відстрочка початку наступного циклу або зниження дози, як описано нижче.

Лабораторні аналізи

Перед початком терапії та перед кожним циклом лікування слід проводити аналізи функції печінки, вимірювати рівень креатиніну сироватки та бікарбонату сироватки. Розгорнутий аналіз крові слід проводити перед початком терапії та у разі потреби в моніторингу реакції на лікування та токсичності, але як мінімум перед кожним циклом лікування.

Корекція дози через гематологічну токсичність

Гематологічна токсичність визначається як найнижча досягнута кількість (надир) у певному циклі, якщо рівень тромбоцитів $\leq 50,0 \times 10^9/\text{л}$ та/або абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) $\leq 1 \times 10^9/\text{л}$.

Відновлення стану визначається як збільшення клітинної лінії (ліній), де спостерігалася гематологічна токсичність, щонайменше на половину абсолютної різниці між найнижчою та вихідною кількістю плюс найнижча кількість (тобто кількість клітин крові у разі відновлення \geq найнижча кількість + $(0,5 \times [\text{вихідна кількість} - \text{найнижча кількість}])$).

Пацієнти без знижених вихідних показників аналізу крові (тобто кількість лейкоцитів (WBC) $\geq 3,0 \times 10^9/\text{л}$ та АКН $1,5 \times 10^9/\text{л}$, а кількість тромбоцитів $\geq 75,0 \times 10^9/\text{л}$) до першого циклу лікування

Якщо після лікування Азацитидином Аккорд спостерігається гематологічна токсичність, наступний цикл терапії слід відкласти до відновлення кількості тромбоцитів і АКН. Якщо відновлення досягається протягом 14 днів, корекція дози не потрібна. Однак, якщо одужання не досягнуто протягом 14 днів, дозу слід зменшити відповідно до наведеної нижче таблиці. Після зміни дози тривалість циклу має повернутися до 28 днів.

Надир циклу		Доза у наступному циклі, якщо відновлення* не досягнуто впродовж 14 днів (%)
АКН ($\times 10^9/\text{л}$)	Тромбоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

*Відновлення = кількість \geq найнижча кількість + (0,5 x [вихідна кількість – найнижча кількість])

Пацієнти зі зниженою початковою кількістю клітин крові (тобто лейкоцитів $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$ або АКН $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ або тромбоцитів $< 75,0 \times 10^9/\text{л}$) до першого лікування

Якщо після лікування Азацитидином Аккорд зниження кількості лейкоцитів, АКН або тромбоцитів порівняно з періодом до лікування становить ≤ 50 % або перевищує 50 %, але має місце покращення диференціації будь-якої клітинної лінії, наступний цикл не слід відкладати, та немає потреби коригувати дозу.

Якщо зниження кількості лейкоцитів, АКН чи тромбоцитів перевищує 50 % порівняно з показниками до лікування, без покращення диференціації клітинної лінії, наступний цикл терапії Азацитидином Аккорд слід відкласти, доки кількості тромбоцитів і АКН не відновляться. Якщо відновлення досягається протягом 14 днів, корекція дози не потрібна. Однак, якщо відновлення не досягнуто протягом 14 днів, необхідно визначити насиченість клітинами кісткового мозку. Якщо насиченість клітинами кісткового мозку становить > 50 %, коригувати дозу не потрібно. Якщо насиченість клітинами кісткового мозку становить ≤ 50 %, лікування слід відкласти та зменшити дозу згідно з наведеною нижче таблицею:

Насиченість клітинами кісткового мозку	Доза у наступному циклі, якщо відновлення не досягнуто впродовж 14 днів (%)	
	Відновлення* ≤ 21 день	Відновлення* > 21 день
15-50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

*Відновлення = кількість \geq найнижча кількість + (0,5 x [вихідна кількість – найнижча кількість])

Після модифікації дози тривалість наступного циклу має повернутися до 28 днів.

Особливі популяції

Пацієнти похилого віку

Спеціальна корекція дози для людей похилого віку не рекомендована. Оскільки у пацієнтів похилого віку частіше спостерігається зниження функції нирок, може бути корисним контроль функції нирок.

Владимир С. С.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Азациитидин можна призначати пацієнтам із порушенням функції нирок без корекції початкової дози (див. розділ 5.2). Якщо відбувається незрозуміле зниження рівня бікарбонату в сироватці крові до менше ніж 20 ммоль/л, дозу слід зменшити на 50 % під час наступного циклу. У разі незрозумілого підвищення рівня креатиніну в сироватці крові або азоту сечовини крові (АСК) \geq 2-кратного збільшення початкових значень і вище верхньої межі норми (ВМН), наступний цикл слід відкласти, доки значення не повернуться до норми або вихідного рівня, і доза повинна бути зменшена на 50 % під час наступного циклу лікування (див. розділ 4.4).

Пацієнти з порушенням функції печінки

Формальні дослідження за участю пацієнтів із порушенням функції печінки не проводились (див. розділ 4.4). Пацієнти з тяжкою печінковою недостатністю повинні перебувати під ретельним наглядом щодо побічних явищ. Для пацієнтів із порушенням функції печінки перед початком лікування не рекомендується змінювати початкову дозу; подальші зміни дози повинні ґрунтуватися на гематологічних лабораторних показниках. Азациитидин Аккорд протипоказаний пацієнтам зі злоякісними пухлинами печінки на пізніх стадіях (див. розділи 4.3 та 4.4).

Діти

Безпека та ефективність азациитидину для дітей віком 0-17 років ще не встановлені. Наявні на даний момент дані описані в розділах 4.8, 5.1 і 5.2, але рекомендації щодо дозування надати неможливо.

Спосіб застосування

Розведений Азациитидин Аккорд слід вводити підшкірно у плече, стегно або живіт. Місця ін'єкцій слід змінювати. Нові ін'єкції слід робити на відстані щонайменше 2,5 см від попереднього місця і ніколи не в болісні ділянки, ділянки з синцями, почервонілі або затверділі.

Після розведення суспензію не слід фільтрувати. Інструкції щодо розведення лікарського засобу перед застосуванням подані у розділі 6.6.

4.3. Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1.

Злоякісні пухлини печінки на пізніх стадіях (див. розділ 4.4).

Годування груддю (див. розділ 4.6).

Використання

4.4. Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні

Гематологічна токсичність

Лікування азацитидином супроводжується анемією, нейтропенією та тромбоцитопенією, особливо протягом перших 2-х циклів (див. розділ 4.8). Розгорнутий аналіз крові для моніторингу реакції на лікування та токсичності слід проводити за потреби, але принаймні перед кожним циклом лікування. Після введення рекомендованої дози для першого циклу дозу для наступних циклів слід зменшити або її введення відкласти, виходячи з даних щодо найнижчої кількості клітин крові та гематологічної відповіді на лікування (див. розділ 4.2). Пацієнтам слід рекомендувати негайно повідомляти про випадки лихоманки. Пацієнтам і лікарям також рекомендується бути уважними щодо ознак і симптомів кровотечі.

Порушення функції печінки

Офіційні дослідження за участю пацієнтів з порушенням функції печінки не проводились. Повідомлялося про прогресуючу печінкову кому та смерть під час лікування азацитидином у пацієнтів зі значним пухлинним навантаженням внаслідок метастатичного захворювання, особливо у таких пацієнтів із початковим рівнем сироваткового альбуміну < 30 г/л. Азацитидин протипоказаний пацієнтам зі злоякісними пухлинами печінки на пізніх стадіях (див. розділ 4.3).

Порушення функції нирок

У пацієнтів, які отримували азацитидин внутрішньовенно в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами, повідомлялося про порушення функції нирок, починаючи від підвищення рівня креатиніну в сироватці крові до ниркової недостатності та смерті. Крім того, у 5-ти осіб із хронічним мієлолейкозом (ХМЛ), які отримували лікування азацитидином і етопозидом, розвинувся нирковий тубулярний ацидоз, який визначається як зниження рівня бікарбонату сироватки до < 20 ммоль/л у поєднанні з підвищеною лужністю сечі та гіпокаліємією (рівень калію у сироватці крові < 3 ммоль/л). У разі незрозумілого зниження рівня бікарбонату в сироватці крові (< 20 ммоль/л) або підвищення рівня креатиніну чи АСК в сироватці крові, слід зменшити дозу або відкласти введення препарату (див. розділ 4.2).

Пацієнтам слід порадити негайно повідомляти лікаря про олігурію та анурію.

Хоча клінічно значущих відмінностей у частоті побічних реакцій між особами з нормальною функцією нирок порівняно з пацієнтами з нирковою недостатністю не спостерігалось, за пацієнтами з нирковою недостатністю слід ретельно спостерігати на предмет ознак токсичності, оскільки азацитидин та/або його метаболіти переважно виводяться нирками (див. розділ 4.2).

Лабораторні аналізи

Перед початком терапії та перед кожним циклом лікування необхідно проводити тести функції печінки, аналізи рівня креатиніну сироватки та бікарбонату сироватки. Розгорнутий аналіз крові слід проводити перед початком терапії та за потреби для моніторингу реакції на лікування та токсичності, але як мінімум перед кожним циклом лікування, див. також розділ 4.8.

Серцеві та легеневі захворювання

Пацієнти з тяжкою застійною серцевою недостатністю в анамнезі, клінічно нестабільним серцевим захворюванням або захворюванням легень були виключені з базових реєстраційних досліджень (AZA PH GL 2003 CL 001 та AZA-AML-001), тому безпека та ефективність азацитидину у цих пацієнтів не встановлена. Останні дані клінічного дослідження за участю пацієнтів з серцево-судинними або легневими захворюваннями в анамнезі показали значне підвищення частоти серцевих ускладнень при застосуванні азацитидину (див. розділ 4.8). Тому рекомендується з обережністю призначати азацитидин таким пацієнтам. Перед початком лікування та під час нього слід провести оцінку функцій серця та легень.

Некротичний фасціт

У пацієнтів, які отримували азацитидин, повідомлялося про випадки некротичного фасціту, включно з летальними наслідками. Пацієнтам, у яких розвинувся некротичний фасціт, слід припинити терапію азацитидином і негайно розпочати відповідне лікування.

Синдром лізису пухлини

Пацієнти з ризиком розвитку синдрому лізису пухлини – це пацієнти з високим пухлинним тягарем до лікування. За такими пацієнтами слід ретельно спостерігати та вживати відповідних запобіжних заходів.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Згідно з даними, отриманими *in vitro*, метаболізм азацитидину не опосередковується ізоферментами цитохрому P450 (CYP), УДФ-глюкуронозилтрансферазами (УГТ), сульфотрансферазами (СУЛТ) і глутатіонтрансферазами (ГСТ), тому взаємодії, пов'язані з цими метаболізуючими ферментами *in vivo*, вважаються малоймовірними.

Клінічно значущий інгібувальний або індуктивний вплив азацитидину на ферменти цитохрому P450 малоймовірний (див. розділ 5.2).

Офіційних клінічних досліджень взаємодії з азацитидином не проводилося.

Гансето 7.7. 08

4.6 Фертильність, вагітність і лактація

Жінки репродуктивного віку / Контрацепція у чоловіків і жінок

Жінки репродуктивного віку та чоловіки повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом 3-х місяців після нього.

Вагітність

Належних даних щодо застосування азацитидину вагітним жінкам немає. Дослідження на мишах показали репродуктивну токсичність препарату (див. розділ 5.3). Потенційний ризик цього лікарського засобу для людини невідомий. Виходячи з результатів досліджень на тваринах та механізму дії, азацитидин не слід застосовувати під час вагітності, особливо протягом першого триместру, за винятком випадків, коли існує нагальна потреба в ньому. Слід зважувати користь лікування та можливий ризик для плода в кожному окремому випадку.

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється азацитидин/його метаболіти у грудне молоко. У зв'язку з можливими серйозними побічними реакціями у дитини, яка знаходиться на грудному вигодовуванні, годування груддю протипоказано під час терапії азацитидином.

Фертильність

Дані щодо впливу азацитидину на фертильність людини відсутні. У тварин було задокументовано побічні реакції на фертильність самців при застосуванні азацитидину (див. розділ 5.3). Чоловікам слід порадишити утримуватись від зачаття дитини під час лікування та використовувати ефективні засоби контрацепції протягом терміну лікування та періоду до 3-х місяців після нього. Перед початком лікування пацієнтам-чоловікам слід порадишити отримати консультацію щодо зберігання сперми.

4.7. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Азацитидин має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Повідомлялося про втомлюваність при застосуванні азацитидину. Тому рекомендується дотримуватися обережності при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

4.8. Небажані ефекти

Резюме профілю безпеки

Резюме профілю безпеки

Доросле населення з мієлодиспластичним синдромом (МДС), хронічним мієломоноцитарним лейкозом (ХММЛ) та гострим мієлоїдним лейкозом (ГМЛ) (20-30% бластів кісткового мозку)

Побічні реакції, які, можливо або ймовірно, є пов'язаними із застосуванням азацитидину, спостерігалися у 97 % пацієнтів.

Найпоширеніші серйозні побічні реакції, зазначені в базовому дослідженні (AZA PH GL 2003 CL 001), включали фебрильну нейтропенію (8,0 %) і анемію (2,3 %), про які також повідомлялося в допоміжних дослідженнях (CALGB 9221 і CALGB 8921). Інші серйозні небажані реакції в цих трьох дослідженнях включали інфекції, такі як нейтропенічний сепсис (0,8 %) і пневмонію (2,5 %) (деякі з летальним наслідком), тромбоцитопенію (3,5 %), реакції гіперчутливості (0,25 %) і геморагічні явища (наприклад, крововилив у мозок [0,5 %], шлунково-кишкові кровотечі [0,8 %] і внутрішньочерепні крововиливи [0,5 %]).

Найбільш частими побічними реакціями під час лікування азацитидином були гематологічні реакції (71,4 %), включно з тромбоцитопенією, нейтропенією та лейкопенією (зазвичай 3-4 ступеня), шлунково-кишкові порушення (60,6 %), включно з нудотою, блюванням (зазвичай 1-2 ступеня) або реакціями в місці введення (77,1 %; зазвичай 1-2 ступеня).

Доросле населення віком 65 років і старше з ГМЛ із > 30% бластів кісткового мозку

Найбільш поширеними серйозними небажаними реакціями ($\geq 10\%$), що спостерігалися у дослідженні AZA-AML-001 у групі лікування азацитидином, були фебрильна нейтропенія (25,0 %), пневмонія (20,3 %) і гарячка (10,6 %). Інші менш часті серйозні небажані реакції в групі лікування азацитидином включали сепсис (5,1 %), анемію (4,2 %), нейтропенічний сепсис (3,0 %), інфекцію сечовивідних шляхів (3,0 %), тромбоцитопенію (2,5 %), нейтропенію (2,1 %), целюліт (2,1 %), запаморочення (2,1 %) і задишку (2,1 %).

Найчастіше відзначаєваними ($\geq 30\%$) побічними реакціями при лікуванні азацитидином були шлунково-кишкові порушення, включно із запором (41,9 %), нудотою (39,8 %) та діареєю (36,9 %; зазвичай 1-2 ступеня); загальні розлади та реакції у місці введення, в тому числі гарячка (37,7 %; зазвичай 1-2 ступеня) і гематологічні явища, включно з фебрильною нейтропенією (32,2 %) і нейтропенією (30,1 %; зазвичай 3-4 ступеня).

Табличний перелік небажаних реакцій

Таблиця 1, наведена нижче, містить побічні реакції, пов'язані з лікуванням азацитидином, отримані в ході основних клінічних досліджень за участю пацієнтів з МДС та ГМЛ і протягом періоду післяреєстраційного спостереження.

Вилучено 7.7.08

Частота реакцій визначалася таким чином: дуже часті ($\geq 1/10$), часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); поодинокі (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); рідкісні ($< 1/10\,000$); частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними). У кожній групі частоти небажані ефекти представлені в порядку зменшення серйозності. Побічні реакції подані в таблиці нижче відповідно до найвищої частоти, що спостерігалася в будь-якому з основних клінічних досліджень.

Таблиця 1. Побічні реакції, про які повідомлялося у пацієнтів із МДС або ГМЛ, які отримували азацидин (клінічні дослідження та післяреєстраційний період)

Клас систем органів	Дуже часті	Часті	Нечасті	Поодинокі	Частота невідома
Інфекції та інвазії	пневмонія* (у тому числі бактеріальна, вірусна та грибова), назофарингіт	сепсис* (у тому числі бактеріальний, вірусний і грибовий), нейтропенічний сепсис*, інфекція дихальних шляхів (включно з інфекцією верхніх відділів дихальних шляхів та бронхітом), інфекція сечовивідних шляхів, целюліт, дивертикуліт, грибова інфекція порожнини рота, синусит, фарингіт, риніт, простий герпес, шкірна інфекція			Некротичний фасціт*
Розлади з боку крові та лімфатичної системи	фебрильна нейтропенія*, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія	панцитопенія*, недостатність кісткового мозку			
Розлади з боку імунної системи			реакції гіперчутливості		
Розлади з боку обміну речовин та харчування	анорексія, зниження апетиту, гіпокаліємія	зневоднення		синдром лізису пухлини	

Клас систем органів	Дуже часті	Часті	Нечасті	Рідкісні	Частота невідома
Психічні розлади	безсоння	сплутаність свідомості, тривога			
Розлади з боку нервової системи	запаморочення, головний біль	внутрішньочерепний крововилив*, синкопе, сонливість, млявість			
Розлади з боку органу зору		крововилив в око, кон'юнктивальний крововилив			
Серцеві розлади		перикардіальний випіт	перикардит		
Судинні розлади		гіпотензія*, гіпертензія, ортостатична гіпотензія, гематома			
Респіраторні розлади, патологія середостіння та грудної клітини	задишка, носова кровотеча	плевральний випіт, задишка при фізичному навантаженні, фаринго-ларингеальний біль		інтерстиціальне захворювання легень	
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	діарея, блювання, запор, нудота, біль у животі (включно з дискомфортом у верхній частині та в животі)	шлунково-кишкова кровотеча* (включно з ротовою кровотечею), гемороїдальні кровотечі, стоматит, кровоточивість ясен, диспепсія			
Розлади з боку печінки та жовчовідних шляхів			печінкова недостатність*, прогресуюча печінкова кома		
Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин	петехії, свербіж (включно з генералізованим), висип, екхімоз	пурпура, алопеція, кропив'янка, еритема, макулярний висип	гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз, гангренозна піодермія		

Клас систем органів	Дуже часті	Часті	Нечасті	Рідкісні	Частота невідома
Розлади з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини	артралгія, біль опорно-рухового апарату (включно з болем у спині, кістках і кінцівках)	м'язові спазми, міалгія			
Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів		ниркова недостатність*, гематурія, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові	нирковий тубулярний ацидоз		
Загальні розлади та порушення у місці введення	гарячка*, втома, астения, біль у грудях, еритема у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, реакція у місці ін'єкції (неуточнена)	синці, гематома, ущільнення, висип, свербіж, запалення, зміна кольору, вузлики та крововиливи (у місці ін'єкції), нездужання, озноб, крововилив у місці введення катетера		некроз місця введення (у місці введення)	
Лабораторні аналізи	зниження ваги				

* - у рідкісних випадках повідомлялося про летальні наслідки

Опис окремих небажаних реакцій

Гематологічні побічні реакції

Гематологічні побічні реакції, про які найчастіше повідомлялося ($\geq 10\%$), пов'язані з лікуванням азацитидином, включають анемію, тромбоцитопенію, нейтропенію, фебрильну нейтропенію та лейкопенію, і вони зазвичай були 3-го або 4-го ступеня. Існує більший ризик виникнення цих явищ протягом перших 2-х циклів лікування, після чого вони виникають з меншою частотою у пацієнтів із відновленням гематологічної функції. Більшість гематологічних побічних реакцій контролювалися шляхом регулярного моніторингу розгорнутого аналізу крові та відстроченням введення азацитидину в наступному циклі, профілактичним призначенням антибіотиків та/або підтримкою факторами росту (наприклад, Г-КСФ (гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор)) для лікування нейтропенії та переливанням крові для контролю анемії або тромбоцитопенії, якщо це було необхідно.

Розроблено 17 (17)

Інфекції

Мієлосупресія може призвести до нейтропенії та підвищеного ризику інфекції. Повідомлялося про серйозні побічні реакції, такі як сепсис, включно з нейтропенічним сепсисом, і пневмонію у пацієнтів, які отримували азацитидин, деякі з летальним наслідком. Інфекції можна лікувати за допомогою протиінфекційних препаратів і підтримки факторами росту (наприклад, Г-КСФ) для лікування нейтропенії.

Кровотеча

У пацієнтів, які отримують азацитидин, може виникнути кровотеча. Повідомлялося про серйозні побічні реакції, такі як шлунково-кишкові кровотечі та внутрішньочерепні кровотечі. Пацієнти повинні перебувати під контролем щодо ознак і симптомів кровотечі, особливо пацієнти з вже наявною або пов'язаною з лікуванням тромбоцитопенією.

Підвищена чутливість

Повідомлялося про серйозні реакції гіперчутливості у пацієнтів, які отримували азацитидин. У разі анафілактичної реакції лікування азацитидином слід негайно припинити та розпочати відповідне симптоматичне лікування.

Побічні реакції з боку шкіри та підшкірної клітковини

Більшість шкірних і підшкірних побічних реакцій були пов'язані з місцем введення. Жодна з цих побічних реакцій не призвела до припинення застосування азацитидину або зниження дози азацитидину в базових дослідженнях. Більшість побічних реакцій виникали протягом перших 2-х циклів лікування та мали тенденцію до послаблення під час наступних циклів. Підшкірні побічні реакції, такі як висип/запалення/свербіж у місці введення, висип, еритема та ураження шкіри, можуть вимагати лікування супутніми лікарськими засобами, такими як антигістамінні препарати, кортикостероїди та нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЗ). Ці шкірні реакції слід відрізнити від інфекцій м'яких тканин, які іноді виникають у місці введення. Повідомлялося про інфекції м'яких тканин, включно з целюлітом і некротичним фасціїтом, які в рідкісних випадках призводили до смерті, під час застосування азацитидину в післяреєстраційному періоді. Клінічна тактика у разі інфекційних небажаних реакцій описана в розділі 4.8 «Інфекції».

Шлунково-кишкові побічні реакції

Найбільш часті побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язані з лікуванням азацитидином, включали запор, діарею, нудоту та блювання. Ці побічні реакції лікували симптоматично за допомогою протиблювотних засобів для контролю нудоти та блювання; протидіарейних засобів у разі діареї та проносних засобів та/або засобів для пом'якшення стулу під час запорів.

Побічні реакції з боку нирок

У пацієнтів, які отримували азацитидин, повідомлялося про порушення функції нирок, починаючи від підвищення рівня креатиніну в сироватці крові та гематурії до ацидозу ниркових каналців, ниркової недостатності та летальних наслідків (див. розділ 4.4).

Побічні реакції з боку печінки

У пацієнтів зі значним пухлинним навантаженням через метастатичне захворювання повідомлялося про печінкову недостатність, прогресуючу печінкову кому та смерть під час лікування азацитидином (див. розділ 4.4).

Розлади з боку серця

Дані клінічного дослідження, яке передбачало залучення пацієнтів із серцево-судинними або легневими захворюваннями в анамнезі, показали збільшення розладів з боку серця у пацієнтів із вперше діагностованим ГМЛ, які отримували лікування азацитидином (див. розділ 4.4).

Пацієнти похилого віку

Наявна обмежена інформація щодо безпеки азацитидину для пацієнтів віком ≥ 85 років (у дослідженні AZA-AML-001 брали участь 14 [5,9 %] пацієнтів віком ≥ 85 років).

Діти

У дослідженні AZA-JMML-001 28 дітей (віком від 1 місяця до < 18 років) отримували лікування азацитидином з приводу МДС ($n = 10$) або ювенільного мієломоноцитарного лейкозу (ЮММЛ) ($n = 18$) (див. розділ 5.1).

У всіх 28-ми пацієнтів спостерігалось принаймні одне небажане явище, а у 17 (60,7 %) – принаймні одне явище, пов'язане з лікуванням. Найпоширенішими побічними реакціями у загальній дитячій популяції були гіпертермія, гематологічні явища, включно з анемією, тромбоцитопенією та фебрильною нейтропенією, а також порушення з боку шлунково-кишкового тракту, в тому числі запор і блювання.

У трьох (3) учасників спостерігалися явища, пов'язані з лікуванням, що призвели до припинення прийому препарату (гіпертермія, прогресування захворювання та біль у животі).

У дослідженні AZA-AML-004 7 дітей (віком від 2-х до 12-ти років) отримували лікування азацитидином з приводу ГМЛ під час молекулярного рецидиву після першої повної ремісії [CR1] (див. розділ 5.1).

В усіх 7-ми пацієнтів було відзначено принаймні одне небажане явище, пов'язане з лікуванням. Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялося, були нейтропенія,

Світлана 27

нудота, лейкопенія, тромбоцитопенія, діарея та підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ). У двох пацієнтів виникло явище, пов'язане з лікуванням, яке призвело до припинення прийому препарату (фебрильна нейтропенія, нейтропенія).

Під час клінічного дослідження в обмеженої кількості дітей, які отримували азацитидин, не було виявлено нових сигналів небезпеки. Загальний профіль безпеки відповідав профілю дорослої популяції.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності, наведену в Додатку V.

4.9. Передозування

Під час клінічних досліджень повідомлялося про один випадок передозування азацитидину. У пацієнта виникла діарея, нудота та блювання після одноразового внутрішньовенного введення дози препарату приблизно 290 мг/м², що майже в 4 рази перевищує рекомендовану початкову дозу.

У разі передозування стан пацієнта слід контролювати за допомогою аналізів крові та, за необхідності, надавати підтримуюче лікування. Відомого специфічного антидоту від передозування азацитидину немає.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1. Фармакодинаміка

Фармакотерапевтична група: протипухлинні засоби, аналоги піримідину; Код АТС: L01BC07.

Механізм дії

Вважається, що азацитидин чинить свою протипухлинну дію за допомогою багатьох механізмів, включно з цитотоксичним впливом на аномальні гемопоетичні клітини в кістковому мозку та гіпометилуванням ДНК. Цитотоксичний ефект азацитидину може бути наслідком багатьох механізмів, включно з інгібуванням синтезу ДНК, РНК і білка, включенням в РНК і ДНК і активацією шляхів пошкодження ДНК. Непроліферуючі клітини відносно нечутливі до азацитидину. Включення азацитидину в ДНК призводить до інактивації ДНК-метилтрансфераз, що спричиняє гіпометилування ДНК. Гіпометилування ДНК аномально метильованих генів, які беруть участь у регуляції

Розроблено 7.7.08

нормального клітинного циклу, шляхах диференціації та загибелі, може призвести до повторної експресії генів і відновлення функцій пригнічення раку в ракових клітинах. Відносна важливість гіпометилування ДНК у порівнянні з цитотоксичністю або іншою активністю азацитидину для досягнення клінічних результатів не встановлена.

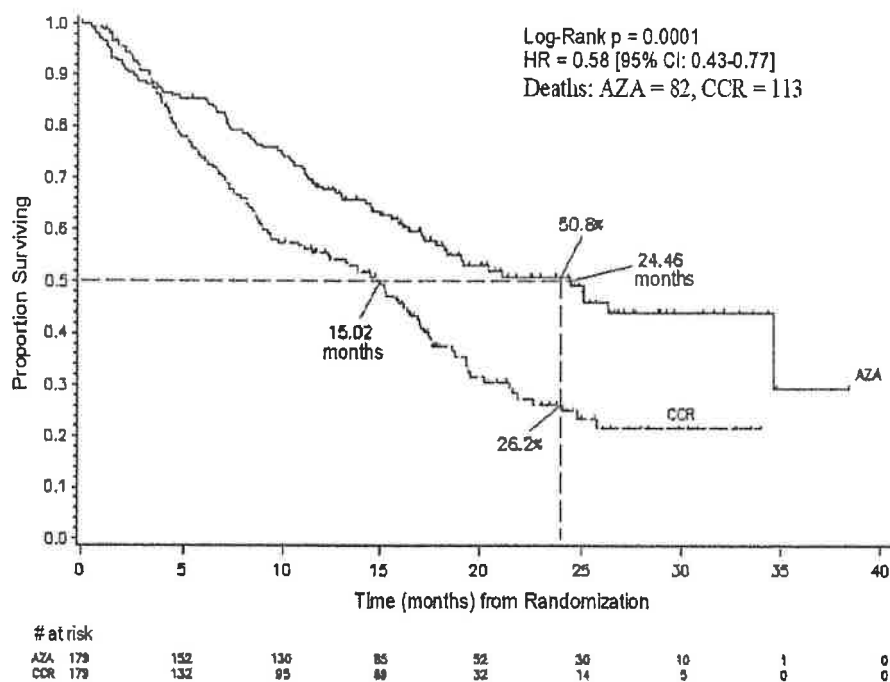
Клінічна ефективність та безпека

Доросла популяція (МДС, ХММЛ та ГМЛ [20-30 % бластів кісткового мозку])

Ефективність і безпеку азацитидину вивчали в міжнародному, багатоцентровому, контрольованому, відкритому, рандомізованому, порівняльному дослідженні фази 3 у паралельних групах (AZA PH GL 2003 CL 001) у дорослих пацієнтів із: 2-м середнім і високим ризиком МДС за Міжнародною прогностичною системою оцінки (IPSS), рефрактерною анемією з надлишком бластних клітин (RAEB), рефрактерною анемією з надлишком бластних клітин в процесі трансформації (RAEB-T) та модифікованою хронічною мієломоноцитарною лейкемією (mXMMЛ) за Французько-американсько-британською (FAB) системою класифікації. Пацієнти з RAEB-T (21-30 % бластів) тепер вважаються пацієнтами з ГМЛ відповідно до поточної системи класифікації ВООЗ. Схему азацитидин плюс найкраща підтримуюча терапія (BSC) (n = 179) порівнювали з традиційними схемами лікування (CCR). Схеми CCR передбачали застосування лише BSC (n = 105), низької дози цитарабіну плюс BSC (n = 49) або стандартної індукційної хіміотерапії плюс BSC (n = 25). Пацієнти були попередньо відібрані їхнім лікарем до однієї із 3-х схем CCR перед рандомізацією. Пацієнти отримували цю попередньо призначену схему лікування, якщо не були рандомізовані в групу одержання азацитидину. У рамках критеріїв включення пацієнти повинні були мати функціональний статус 0-2 за класифікацією Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG). Пацієнти з вторинним МДС були виключені з дослідження. Основною кінцевою точкою дослідження було загальне виживання. Азацитидин вводили підшкірно в дозі 75 мг/м² щодня протягом 7-ми днів, після чого відбувалася перерва тривалістю 21 день (28-денний цикл лікування); медіана кількості циклів становила 9 (діапазон = 1-39), а середнє значення кількості циклів – 10,2. У популяції, якій було призначено лікування (ITT), середній вік становив 69 років (діапазон від 38 до 88 років).

В аналізі популяції ITT за участю 358 пацієнтів (179 в групі азацитидину та 179 в групі CCR) лікування азацитидином було пов'язано з медіаною виживаності 24,46 місяця проти 15,02 місяця для тих, хто отримував лікування CCR; різниця становила 9,4 місяця, із стратифікованим логарифмічним значенням p 0,0001. Коефіцієнт ризику (КР) для ефекту лікування становив 0,58 (95 % ДІ: 0,43, 0,77). Показники дворічної виживаності становили 50,8 % у пацієнтів, які отримували азацитидин, проти 26,2 % у пацієнтів, які отримували CCR (p < 0,0001).

Вашинський 77



Log-Rank $p = 0.0001$ – Логарифмічний ранговий критерій

HR = 0.58 [95 % CI: 0.43-0.77] – КР = 0,58 [95 % ДІ: 0,43-0,77]

Deaths: AZA = 82, CCR = 113 – Летальні випадки: група азацитидину = 82, група CCR = 113 months – місяці

Proportion Surviving – Частка пацієнтів, які вижили

Time (months) from Randomization – Час (місяці) з моменту рандомізації

at risk – кількість у групі ризику

Скорочення: AZA = азацитидин; CCR = традиційні схеми лікування; ДІ = довірчий інтервал; КР = коефіцієнт ризику

Підвищене виживання в групі азацитидину спостерігалось постійно незалежно від варіанту лікування CCR (лише BSC, низькі дози цитарабіну плюс BSC або стандартна індукційна хімотерапія плюс BSC), що використовувався в контрольній групі.

Під час аналізу цитогенетичних підгруп IPSS подібні результати щодо медіани загального виживання спостерігалися в усіх групах (хороша, проміжна, погана цитогенетика, включно з моносомією за 7-ю хромосомою).

Під час аналізу вікових підгруп спостерігалось збільшення середнього загального виживання для всіх груп (< 65 років, ≥ 65 років і ≥ 75 років).

Лікування азацитидином асоціювалося з середнім часом до смерті або трансформації в ГМЛ 13,0 місяців проти 7,6 місяців для тих, хто отримував лікування CCR, що відповідає

Результати 7.7. СР

покращенню на 5,4 місяців із стратифікованим логарифмічним ранговим значенням $p = 0,0025$.

Лікування азацитидином також було пов'язане зі зменшенням цитопенії та пов'язаних з нею симптомів. Лікування азацитидином призвело до зниження потреби в переливанні еритроцитів (червоних кров'яних клітин) і тромбоцитів. Серед пацієнтів у групі азацитидину, які були залежними від переливання еритроцитів на початковому рівні, 45,0 % стали незалежними від переливання еритроцитів протягом періоду лікування порівняно з 11,4 % пацієнтів у групах комбінованого лікування CCR (статистично значуща ($p < 0,0001$) різниця 33,6 % (95 % ДІ: 22,4, 44,6). У пацієнтів, які були залежними від переливання еритроцитів на початковому етапі та стали незалежними, середня тривалість періоду незалежності від переливання еритроцитів становила 13 місяців у групі азацитидину.

Відповідь на лікування оцінювалася дослідником або Незалежним комітетом з перевірки (IRC). Загальна відповідь (повна ремісія [CR] + часткова ремісія [PR]), що визначалася дослідником, становила 29 % у групі азацитидину та 12 % у групі комбінованого лікування CCR ($p = 0,0001$). Загальна відповідь (CR + PR), визначена комітетом IRC в дослідженні AZA PH GL 2003 CL 001, становила 7 % (12/179) у групі азацитидину порівняно з 1 % (2/179) у групі комбінованого лікування CCR ($p = 0,0113$). Відмінності між оцінками відповіді комітетом IRC і дослідниками були наслідком критеріїв Міжнародної робочої групи (IWG), які вимагали покращення показників периферичної крові та збереження цих покращень протягом мінімум 56 днів. Перевага щодо виживання також була продемонстрована у пацієнтів, які не досягли повної/часткової відповіді після лікування азацитидином. Гематологічне покращення (велике чи незначне), як визначено IRC, було досягнуто у 49 % пацієнтів, які отримували азацитидин, порівняно з 29 % пацієнтів, які отримували комбіноване CCR ($p < 0,0001$).

У пацієнтів з однією або кількома цитогенетичними аномаліями на початковому етапі відсоток пацієнтів із значною цитогенетичною відповіддю був подібним у групах азацитидину та комбінованого лікування CCR. Незначна цитогенетична відповідь була статистично достовірно ($p = 0,0015$) вищою в групі азацитидину (34 %) порівняно з групою комбінованого лікування CCR (10 %).

Доросле населення віком 65 років і старше з ГМЛ з > 30% бластів кісткового мозку

Результати, наведені нижче, стосуються популяції пацієнтів, якій було призначено лікування, що досліджувалася у випробуванні AZA-AML-001 (затверджені показання наведені у розділі 4.1).

Ефективність і безпеку азацитидину вивчали в міжнародному, багатоцентровому, контрольованому, відкритому дослідженні фази 3 у паралельних групах за участю

Романчук

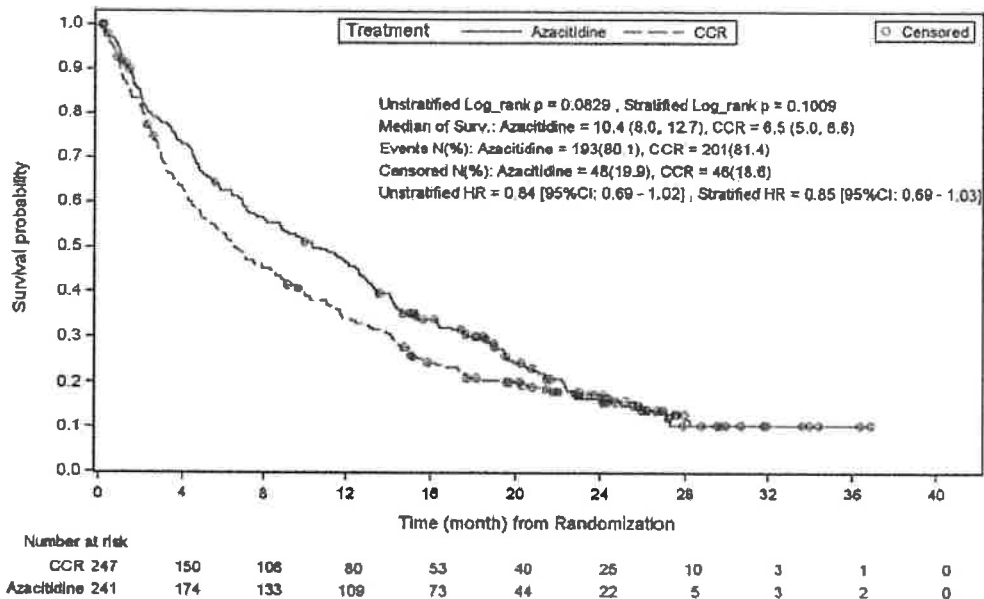
пацієнтів віком 65 років і старше з уперше діагностованим *de novo* або вторинним ГМЛ з > 30 % бластів кісткового мозку згідно з класифікацією ВООЗ, які не відповідали вимогам щодо лікування методом трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Азациитидин плюс BSC (n=241) порівнювали зі схемою CCR. Схема CCR включала лише BSC (n=45), низькі дози цитарабіну плюс BSC (n=158) або стандартну інтенсивну хіміотерапію цитарабіном і антрацикліном плюс BSC (n=44). Пацієнти були попередньо відібрані їхнім лікарем до одного із трьох режимів лікування CCR перед рандомізацією. Пацієнти отримували попередньо вибрану схему, якщо не були рандомізовані в групу азациитидину. Як частина критеріїв включення, пацієнти повинні були мати функціональний статус 0-2 за шкалою ECOG і цитогенетичні аномалії середнього або низького ризику. Основною кінцевою точкою дослідження було загальне виживання.

Азациитидин застосовували підшкірно в дозі 75 мг/м²/добу протягом 7 днів, з наступною перервою тривалістю 21 день (28-денний цикл лікування), з медіаною 6 циклів лікування (діапазон: від 1 до 28): пацієнти, які отримували лише BSC, з медіаною 3 цикли (діапазон: від 1 до 20); пацієнти, які отримували низькі дози цитарабіну, з медіаною 4 цикли (діапазон від 1 до 25), та пацієнти, які отримували стандартну інтенсивну хіміотерапію, з медіаною 2 цикли (діапазон: від 1 до 3, цикл індукції плюс 1 або 2 цикли консолідації).

Індивідуальні вихідні параметри були порівнянними між групами азациитидину та CCR. Медіана віку учасників становила 75,0 років (діапазон: від 64 до 91 року), 75,2 % були європеїдної раси та 59,0 % були чоловіками. На початковому рівні 60,7 % були класифіковані як пацієнти з неуточненим ГМЛ, 32,4 % – як пацієнти з ГМЛ зі змінами, пов'язаними з мієлодисплазією, 4,1 % мали мієлоїдні новоутворення, пов'язані з терапією, і 2,9 % мали ГМЛ з рецидивуючими генетичними аномаліями відповідно до класифікації ВООЗ.

В аналізі популяції ІТТ за участю 488 пацієнтів (241 з групи азациитидину і 247 з групи CCR) лікування азациитидином було пов'язано з медіаною виживаності 10,4 місяця проти 6,5 місяців для тих, хто отримував лікування CCR – різниця становила 3,8 місяця, із стратифікованим логарифмічним ранговим значенням $p = 0,1009$ (двобічний). Коефіцієнт ризику для ефекту лікування дорівнював 0,85 (95 % ДІ = 0,69, 1,03). Виживаність протягом року становила 46,5 % у пацієнтів, які отримували азациитидин, проти 34,3 % у пацієнтів, які отримували схему CCR.

Результати 2018



Treatment Azacitidine CCR – Лікування Азацитидин CCR
Censored – Перевірено

Unstratified/Stratified Log_rank – Нестратифікований/стратифікований логарифмічний ранговий критерій

Median of Surv.: Azacitidine – Медіана виживаності: Азацитидин

Events N (%): Azacitidine – Кількість явищ (%): Азацитидин

Censored N (%): Azacitidine – Перевірена кількість (%): Азацитидин

Unstratified/Stratified HR [95 % CI] – Нестратифікований/стратифікований КР [95 % ДІ]

Survival Probability – Ймовірність виживання

Time (months) from Randomization – Час (місяці) з моменту рандомізації

Number at risk – кількість у групі ризику

Згідно з моделлю пропорційних ризиків Кокса, скоригованою за попередньо визначеними базовими прогностичними факторами, було визначено КР для азацитидину порівняно зі схемою CCR 0,80 (95 % ДІ = 0,66, 0,99; $p = 0,0355$).

Крім того, хоча в дослідженні не було можливості продемонструвати статистично значущу різницю при порівнянні азацитидину з попереднього відібраними групами CCR, виживаність пацієнтів, які отримували азацитидин, була довшою порівняно з такими варіантами лікування за схемою CCR, як лише BSC, низька доза цитарабіну плюс BSC, і була подібною до стандартної інтенсивної хіміотерапії плюс BSC.

У всіх попередньо визначених підгрупах вік [< 75 років і ≥ 75 років], стать, раса, функціональний стан за шкалою ECOG (0, або 1 і 2), вихідний цитогенетичний ризик (середній і низький), географічний регіон, класифікація ГМЛІ ВООЗ (включно із ГМЛІ зі

Результат 7.7

змінами, пов'язаними з мієлодисплазією), вихідна кількість лейкоцитів ($\leq 5 \times 10^9/\text{л}$ і $> 5 \times 10^9/\text{л}$), вихідна кількість бластів кісткового мозку ($\leq 50\%$ і $> 50\%$) та попередню історію хвороби МДС], спостерігалася тенденція до переваги ОС на користь азацитидину. У кількох попередньо визначених підгрупах КР ОС досяг статистичної значущості, включно з пацієнтами із низьким цитогенетичним ризиком, пацієнтами із ГМЛ із змінами, пов'язаними з мієлодисплазією, пацієнтами віком < 75 років, пацієнтами жіночої статі та пацієнтами європеїдної раси.

Гематологічні та цитогенетичні відповіді були оцінені дослідником та експертною радою установи (IRC) у порівнянні з аналогічними результатами. Загальна частота відповіді (повна ремісія [CR] + повна ремісія з неповним відновленням аналізу крові [CRi]), як було визначено IRC, становила 27,8 % у групі азацитидину та 25,1 % у групі комбінованої терапії CCR ($p = 0,5384$). У пацієнтів, які досягли CR або CRi, середня тривалість ремісії становила 10,4 місяця (95 % ДІ = 7,2, 15,2) для пацієнтів, які отримували азацитидин, і 12,3 місяця (95 % ДІ = 9,0, 17,0) для пацієнтів, які отримували CCR. Покращення виживання також було продемонстровано у пацієнтів, які не досягли повної відповіді на азацитидин порівняно зі схемою CCR.

Лікування азацитидином покращило показники периферичної крові та призвело до зменшення потреби в переливанні еритроцитів і тромбоцитів. Пацієнт вважався залежним від переливання еритроцитів або тромбоцитів на початковому етапі, якщо мав одне або більше переливань еритроцитів або тромбоцитів протягом 56 днів (8 тижнів) на початку або до рандомізації, відповідно. Пацієнт вважався незалежним від переливання еритроцитів або тромбоцитів протягом періоду лікування, якщо не мав переливань еритроцитів або тромбоцитів протягом будь-яких послідовних 56 днів протягом звітного періоду, відповідно.

Серед пацієнтів у групі азацитидину, які були залежними від переливання еритроцитів на початковому рівні, 38,5 % (95 % ДІ = 31,1, 46,2) цих пацієнтів стали незалежними від переливання еритроцитів протягом періоду лікування, порівняно з 27,6 % (95 % ДІ = 20,9, 35,1) пацієнтів об'єднаних груп застосування CCR. У пацієнтів, які були залежними від переливання еритроцитів на початковому етапі та досягли незалежності від переливання крові під час лікування, середня тривалість незалежності від переливання еритроцитів становила 13,9 місяця в групі азацитидину; в групі CCR така незалежність досягнута не була.

Серед пацієнтів у групі азацитидину, які залежали від трансфузії тромбоцитів на початковому рівні, 40,6 % (95 % ДІ = 30,9, 50,8) пацієнтів стали незалежними від трансфузії тромбоцитів протягом періоду лікування, порівняно з 29,3 % (95 % ДІ = 19,7, 40,4) пацієнтів в об'єднаних групах застосування CCR. У пацієнтів, які були залежними від переливання тромбоцитів на початковому рівні та досягли незалежності від

переливання крові після лікування, середня тривалість незалежності від переливання тромбоцитів становила 10,8 місяця в групі азацитидину та 19,2 місяця в групі CCR.

Якість життя, пов'язану зі здоров'ям (HRQoL), оцінювали за допомогою Основного опитувальника якості життя Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC QLQ-C30). Дані HRQoL можуть бути проаналізовані для підгрупи повної досліджуваної популяції. Незважаючи на наявність обмежень в аналізі, отримані дані свідчать про те, що пацієнти не відчують значного погіршення якості життя під час лікування азацитидином.

Діти

Дослідження AZA-JMML-001 було міжнародним багатоцентровим відкритим дослідженням фази 2 з оцінки фармакокінетики, фармакодинаміки, безпеки та активності азацитидину перед проведенням ТГСК у пацієнтів-дітей із нещодавно діагностованим прогресуючим МДС або ЮММЛ. Основною метою клінічного дослідження було оцінити вплив азацитидину на рівень відповіді на лікування у 3-му циклі, на 28-й день.

Пацієнти (з МДС: n = 10; з ЮММЛ: n = 18, від 3 місяців до 15 років; 71 % чоловіків) отримували внутрішньовенне лікування азацитидином у дозі 75 мг/м² щодня з 1-го по 7-й день 28-денного циклу протягом мінімум 3-х циклів і максимум 6-ти циклів.

Включення до досліджуваної групи пацієнтів з МДС було припинено після залучення 10-ти пацієнтів із МДС через недостатню ефективність лікування: у цих 10-ти пацієнтів не було зареєстровано підтверджених відповідей.

У групу дослідження ЮММЛ було включено 18 пацієнтів (13 з соматичними мутаціями RPTN11, 3 з мутаціями NRAS, 1 з мутацією KRAS та 1 з клінічним діагнозом нейрофіброматозу типу 1 [NF-1]). Шістнадцять пацієнтів пройшли 3 цикли терапії, а 5 із них завершили 6 циклів. Загалом 11 пацієнтів з ЮММЛ мали клінічну відповідь у циклі 3, на 28-й день; з цих 11 учасників дослідження 9 (50 %) мали підтверджену клінічну відповідь (3 учасники з cCR та 6 учасників з cPR). Серед когорти пацієнтів з ЮММЛ, які отримували азацитидин, 7 (43,8 %) пацієнтів мали стійку відповідь на лікування з боку рівня тромбоцитів (кількість $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$), а 7 (43,8%) пацієнтів потребували переливання крові під час ТГСК. 17 із 18 пацієнтів перейшли до процедури ТГСК.

Через дизайн дослідження (невелика кількість пацієнтів і різноманітні фактори, що перешкоджають аналізу), на основі цього клінічного дослідження неможливо зробити висновок, чи покращує застосування азацитидину перед процедурою ТГСК результати виживання пацієнтів з ЮММЛ.

Дослідження AZA-AML-004 було багатоцентровим відкритим дослідженням фази 2 з оцінки безпеки, фармакодинаміки та ефективності азацитидину порівняно з відсутністю протипухлинного лікування у дітей та молодих дорослих із ГМЛ на стадії молекулярного рецидиву після CR1.

Сім пацієнтів (медіана віку 6,7 років [діапазон від 2 до 12 років]; 71,4 % чоловіків) отримували внутрішньовенне введення азацитидину в дозі 100 мг/м² щодня з 1-го по 7-й дні кожного 28-денного циклу протягом максимум 3-х циклів.

П'ять пацієнтів згідно з оцінкою мали ознаки мінімальної залишкової хвороби (МЗХ) на 84-й день, при цьому 4 пацієнти досягли або молекулярної стабілізації (n = 3), або молекулярного покращення (n = 1), а в одного пацієнта спостерігався клінічний рецидив. Шість із 7-ми пацієнтів (90% [95 % ДІ = 0,4, 1,0]), які отримували азацитидин, пройшли ТГСК.

Через невеликий розмір вибірки неможливо встановити ефективність азацитидину у дітей з ГМЛ. Інформація про безпеку подана у розділі 4.8.

5.2. Фармакокінетика

Всмоктування

Після підшкірного введення одноразової дози 75 мг/м² азацитидин швидко всмоктувався з піковою концентрацією в плазмі 750 ± 403 нг/мл, що спостерігалася через 0,5 години після введення дози (перша точка відбору).

Абсолютна біодоступність азацитидину після підшкірного введення порівняно з внутрішньовенним (одноразова доза 75 мг/м²) становила приблизно 89 %, виходячи з величини площі під фармакокінетичною кривою (AUC).

Площа під кривою та максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) після підшкірного введення азацитидину були приблизно пропорційними в діапазоні доз від 25 до 100 мг/м².

Розподіл

Після внутрішньовенного введення середній об'єм розподілу становив 76 ± 26 л, а системний кліренс – 147 ± 47 л/год.

Біотрансформація

Згідно з даними, одержаними *in vitro*, метаболізм азацитидину не опосередковується ізоферментами цитохрому P450 (CYP), УДФ-глюкуронозилтрансферазами (УГТ), сульфотрансферазами (СУЛТ) і глутатіонтрансферазами (ГСТ).

Азациитидин піддається спонтанному гідролізу та дезамінуванню за участю цитидиндезамінази. У фракціях S9 печінки людини утворення метаболітів не залежало від відновленого нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФН), що означає, що метаболізм азациитидину не опосередковується ізоферментами цитохрому P450. Дані дослідження *in vitro* азациитидину у культивованих гепатоцитах людини вказують на те, що в концентраціях від 1,0 мкМ до 100 мкМ (тобто приблизно в 30 разів вище, ніж клінічно досяжні концентрації), азациитидин не індукує CYP 1A2, 2C19 або 3A4 чи 3A5. У дослідженнях з оцінки інгібування ряду ізоферментів P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 і 3A4) азациитидин у дозах до 100 мкМ не викликав інгібування. Таким чином, індукція або інгібування ферменту CYP азациитидином у клінічно досяжних концентраціях у плазмі є малоімовірною.

Виведення

Азациитидин швидко виводиться з плазми із середнім періодом напіввиведення ($t_{1/2}$) після підшкірного введення 41 ± 8 хвилин. Після підшкірного введення 75 мг/м^2 азациитидину один раз на добу протягом 7-ми днів накопичення не відбувається. Екскреція із сечею є основним шляхом виведення азациитидину та/або його метаболітів. Після внутрішньовенного та підшкірного введення ^{14}C -азациитидину 85 і 50 % введеної радіоактивності виявлялося в сечі, відповідно, тоді як < 1 % виявлялося в калі.

Особливі популяції

Вплив печінкової недостатності (див. розділ 4.2), статі, віку або расової приналежності на фармакокінетику азациитидину офіційно не вивчався.

Діти

У дослідженні AZA-JMML-001 фармакокінетичний аналіз проводили у 10 пацієнтів із МДС та 18 дітей із ЮММЛ на 7-й день 1-го циклу (див. розділ 5.1). Медіана віку (діапазон) пацієнтів із МДС становила 13,3 (1,9-15) років, а пацієнтів з ЮММЛ – 2,1 (0,2-6,9) років.

Після внутрішньовенного введення дози 75 мг/м^2 азациитидин швидко досяг концентрації C_{max} протягом 0,083 години як у популяціях МДС, так і ЮММЛ. Середнє геометричне значення C_{max} становило 1797,5 і 1066,3 нг/мл, а середнє геометричне значення $AUC_{0-\infty}$ дорівнювало 606,9 і 240,2 нг*год/мл для пацієнтів із МДС та ЮММЛ, відповідно. Середній геометричний об'єм розподілу у пацієнтів із МДС та ЮММЛ становив 103,9 та 61,1 л, відповідно. Виявилось, що загальна експозиція азациитидину в плазмі була вищою у пацієнтів із МДС; однак помірна або висока варіабельність між пацієнтами була відзначена як для показників AUC, так і для C_{max} .

Середнє геометричне періоду напіввиведення $t_{1/2}$ становило 0,4 та 0,3 години, а середнє геометричне кліренсу – 166,4 та 148,3 л/год для МДС та ЮММЛ, відповідно.

Витоміт 7.7. Одр

Фармакокінетичні дані дослідження AZA-JMML-001 були об'єднані та порівняні з фармакокінетичними даними 6-ти дорослих пацієнтів із МДС, які отримували 75 мг/м² азацитидину внутрішньовенно у дослідженні AZA-2002-BA-002. Середні показники C_{max} і AUC_{0-t} азацитидину були подібними у дорослих пацієнтів і дітей після внутрішньовенного введення (2750 нг/мл проти 2841 нг/мл і 1025 нг*год/мл проти 882,1 нг*год/мл, відповідно).

У дослідженні AZA-AML-004 фармакокінетичний аналіз проводили у 6 із 7 пацієнтів-дітей, які мали принаймні одну виміряну фармакокінетичну концентрацію після введення дози препарату (див. розділ 5.1). Медіана (діапазон) віку пацієнтів із ГМЛ становила 6,7 (2-12) років.

Після введення багатократних доз препарату 100 мг/м² геометричні середні для показників C_{max} і AUC_{0-t} на 7-й день 1-го циклу становили 1557 нг/мл і 899,6 нг*год/мл, відповідно, з високою варіабельністю між особами (коефіцієнт варіації (КВ) 201,6 % і 87,8 %, відповідно). Азацитидин швидко досягав рівня C_{max} із медіаною часу 0,090 години після внутрішньовенного введення та знижувався із середнім геометричним показником періоду напіввиведення $t_{1/2}$ 0,380 години. Геометричні середні для кліренсу та об'єму розподілу становили 127,2 л/год та 70,2 л, відповідно.

Фармакокінетична експозиція (азацитидину), яка спостерігалася у дітей з ГМЛ при молекулярному рецидиві після CR1, була порівнянна з експозицією, отриманою з об'єднаних даних для 10-ти дітей з МДС і 18-ти дітей з ЮММЛ, а також порівнянна з експозицією азацитидину у дорослих з МДС.

Порушення функції нирок

Порушення функції нирок не має істотного впливу на фармакокінетичну експозицію азацитидину після одноразового або багаторазового підшкірного введення. Після підшкірного введення одноразової дози 75 мг/м² середні значення експозиції (AUC і C_{max}) у пацієнтів з легким, помірним і тяжким порушенням функції нирок підвищувалися на 11-21 %, 15-27 % і 41-66 %, відповідно, порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Проте експозиція знаходилась в тому ж загальному діапазоні експозиції, що спостерігається для осіб з нормальною функцією нирок. Азацитидин можна призначати пацієнтам із порушенням функції нирок без коригування початкової дози за умови, що ці пацієнти перебувають під наглядом щодо ознак токсичності, оскільки азацитидин та/або його метаболіти переважно виводяться нирками.

Фармакогенетика

Вплив відомих поліморфізмів цитидиндезамінази на метаболізм азацитидину офіційно не досліджувався.

Семетовіт

5.3. Доклінічні дані з безпеки

Азацитидин індукує як генні мутації, так і хромосомні аберації в клітинних системах бактерій і ссавців *in vitro*. Потенційну канцерогенність азацитидину оцінювали на мишах і щурах. Азацитидин індукував пухлини кровотворної системи у самиць мишей за умови його внутрішньочеревному введенні 3 рази на тиждень протягом 52-х тижнів. У мишей, які отримували азацитидин шляхом внутрішньочеревного введення протягом 50-ти тижнів, спостерігалось підвищення частоти пухлин лімфоретикулярної системи, легень, молочних залоз і шкіри. Дослідження пухлиногенності на щурах виявило підвищену частоту пухлин яєчок.

Дослідження ранньої ембріотоксичності на мишах виявили 44 %-у частоту внутрішньоутробної загибелі ембріонів (підвищена резорбція) після одноразової внутрішньоочеревинної ін'єкції азацитидину під час органогенезу. У мишей, яким вводили азацитидин перед закриттям твердого піднебіння, були виявлені аномалії розвитку головного мозку. У щурів азацитидин не викликав побічних реакцій, якщо його вводили перед імплантацією, але він був явно ембріотоксичним, якщо його вводили під час органогенезу. Аномалії плодів під час органогенезу у щурів включали: аномалії ЦНС (екзенцефалія/енцефалоцеле), аномалії кінцівок (мікромелія, клишоногість, синдактилія, олігодактилія) та інші (мікрофтальмія, мікрогнатія, гастрошизис, набряк і аномалії ребер).

Застосування азацитидину мишам-самцям перед спарюванням із самицями, які не отримували лікування, призводило до зниження фертильності та втрати потомства під час подальшого ембріонального та постнатального розвитку. Введення препарату щурам-самцям призвело до зменшення маси яєчок і придатків яєчок, кількості сперматозоїдів, зниження частоти вагітності, збільшення кількості аномальних ембріонів і збільшення кількості втрат ембріонів у самиць, які з ними спарювалися (див. розділ 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1. Перелік допоміжних речовин

Манітол (E421)

6.2. Основні випадки несумісності

Цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, крім тих, що зазначені в розділі 6.6.

Романюк О.В.

6.3. Термін зберігання

Нерозкритий флакон з порошком

3 роки

Після розведення

За умови розведення препарату Азацитидин Аккорд водою для ін'єкцій, яка не була охолоджена, хімічна та фізична стабільність розведеного лікарського засобу під час застосування була продемонстрована при 25 °С протягом 60-ти хвилин і при температурі від 2 °С до 8 °С протягом 8-ми годин.

Термін придатності розведеного лікарського засобу можна подовжити шляхом його розведення охолодженою (від 2 °С до 8 °С) водою для ін'єкцій. За умови розведення препарату Азацитидин Аккорд охолодженою (від 2 °С до 8 °С) водою для ін'єкцій, хімічна та фізична стабільність розведеного лікарського засобу під час його застосування була продемонстрована при температурі від 2 °С до 8 °С протягом 22-х годин.

З мікробіологічної точки зору розведений продукт слід використати негайно. Якщо його не використано негайно, користувач несе відповідальність за тривалість та умови зберігання протягом терміну його застосування, і цей термін не має перевищувати 8 годин при температурі від 2 °С до 8 °С у разі розведення водою для ін'єкцій, яка не була охолоджена, та 22 годин у разі розведення охолодженою (від 2 °С до 8 °С) водою для ін'єкцій.

6.4. Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Нерозкриті флакони

Цей лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання.

Розведена суспензія

Умови зберігання після розведення лікарського засобу описані у розділі 6.3.

6.5. Тип та вміст упаковки

Флакон з безбарвного скла типу I, закупорений пробкою з бутилкаучуку та алюмінієвою кришкою з пластиковою кнопкою, що містить 100 мг або 150 мг азацитидину.

Розміри упаковки:

1 флакон, що містить 100 мг азацитидину.

1 флакон, що містить 150 мг азацитидину.

Не всі розміри упаковок можуть бути представлені в продажу.

Світлана 7.7. СР

6.6 Особливі заходи безпеки при утилізації

Рекомендації щодо безпечного поводження

Азацитидин Аккорд є цитотоксичним лікарським засобом, тому, як і з іншими потенційно токсичними сполуками, слід дотримуватися обережності під час роботи з препаратом та приготування суспензій азацитидину. Необхідно застосовувати процедури належного поводження та утилізації протипухлинних лікарських засобів.

Якщо розчинений азацитидин потрапив на шкіру, негайно ретельно промийте її водою з милом. Якщо він потрапив на слизові оболонки, ретельно промийте їх водою.

Процедура розведення

Азацитидин Аккорд слід розводити водою для ін'єкцій. Термін придатності розведеного лікарського засобу можна подовжити шляхом розведення охолодженою (від 2 °C до 8 °C) водою для ін'єкцій. Детальна інформація щодо зберігання розведеного продукту наведена нижче.

1. Слід зібрати такі матеріали:

1. Флакон(и) азацитидину; флакон(и) з водою для ін'єкцій; рукавички хірургічні нестерильні; спиртові серветки; шприц(и) для ін'єкцій об'ємом 5 мл з голкою(-ами).
2. Необхідно набрати в шприц відповідний об'єм води для ін'єкцій (див. таблицю нижче), і обов'язково видалити повітря, що потрапило всередину шприца.

Місткість флакону	Об'єм води для ін'єкцій	Кінцева концентрація
100 мг	4 мл	25 мг/мл
150 мг	6 мл	25 мг/мл

3. Голку шприца, що містить воду для ін'єкцій, слід ввести через гумову кришку флакона з азацитидином, після чого влити воду для ін'єкцій у флакон.

4. Після виймання шприца та голки флакон необхідно енергійно струсити до отримання однорідної каламутної суспензії. Після розведення кожен мл суспензії міститиме 25 мг азацитидину (100 мг/4 мл або 150 мг/6 мл). Розведений препарат є однорідною каламутною суспензією без агломератів. Препарат слід викинути, якщо він містить частинки великого розміру або агломерати. Не фільтруйте суспензію після розведення, оскільки це може призвести до видалення діючої речовини. Необхідно враховувати, що в деяких перехідниках, конусах і закритих системах можуть бути присутні фільтри; тому такі системи не слід використовувати для введення лікарського засобу після розведення.

5. Необхідно очистити гумову кришку і вставити новий шприц з голкою у флакон. Потім флакон необхідно перевернути догори дном, переконавшись, що кінчик голки знаходиться

Світлана 17. 08

нижче рівня рідини. Потім поршень слід відтягнути назад, щоб витягти кількість лікарського засобу, необхідну для введення належної дози, переконавшись, що повітря, яке потрапило всередину шприца, видалено. Потім шприц з голкою слід вийняти з флакона, а голку утилізувати.

6. Нову голку для підшкірного введення (рекомендовано 25-го калібру) слід міцно приєднати до шприца. Не слід продувати повітрям голку перед ін'єкцією, щоб зменшити частоту місцевих реакцій у місці ін'єкції.

7. Якщо потрібно ввести більше ніж 1 флакон, усі описані вище дії з приготування суспензії слід повторити. У разі доз, для яких потрібно більше ніж 1 флакон, дозу слід розділити порівну, наприклад, доза 150 мг = 6 мл, 2 шприци по 3 мл у кожному шприці. Через утримування залишків препарату у флаконі та голці може бути неможливо вилучити всю суспензію з флакона.

8. Вміст дозувального шприца необхідно ресуспендувати безпосередньо перед введенням. Шприц, наповнений розведеною суспензією, повинен нагрітися до температури приблизно 20 °C – 25 °C за 30 хвилин до введення. Якщо час, що минув, перевищує 30 хвилин, суспензію слід належним чином утилізувати та приготувати нову дозу. Щоб ресуспендувати вміст, енергійно перекочуйте шприц між долонями, доки не утвориться однорідна каламутна суспензія. Препарат слід викинути, якщо він містить частинки великого розміру або агломерати.

Зберігання розведеного препарату

Умови зберігання після розведення лікарського засобу наведені у розділі 6.3.

Розрахунок індивідуальної дози

Загальну дозу, відповідно до площі поверхні тіла (ППТ), можна розрахувати таким чином:

$$\text{Загальна доза (мг)} = \text{доза (мг/м}^2\text{)} \times \text{ППТ (м}^2\text{)}$$

Таблиця нижче надається лише як приклад того, як розрахувати індивідуальні дози азацитину, виходячи з середнього значення площі поверхні тіла 1,8 м².

Доза, мг/м ² (% рекомендованої початкової дози)	Загальна доза, виходячи зі значення ППТ 1,8 м ²	Необхідна кількість флаконів		Загальний необхідний об'єм розведеної суспензії
		Флакон 100 мг	Флакон 150 мг	
75 мг/м ² (100 %)	135 мг	2 флакони	1 флакон	5,4 mL
37,5 мг/м ² (50 %)	67,5 мг	1 флакон	1 флакон	2,7 mL
25 мг/м ² (33 %)	45 мг	1 флакон	1 флакон	1,8 mL

Світлана І. І.

Спосіб застосування

Розведений Азациитидин Аккорд слід вводити підшкірно (голку вводять під кутом 45-90°) за допомогою голки 25-го калібру в плече, стегно або живіт.

Дози, що перевищують 4 мл, слід вводити у дві окремі ділянки.

Місця ін'єкцій слід змінювати. Нові ін'єкції слід робити на відстані щонайменше 2,5 см від попереднього місця і ніколи не в болісні ділянки, ділянки з синцями, почервонілі або затверділі.

Утилізація

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н

Едіфісі Ест 6 поверх, 08039 Барселона, Іспанія

8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО(-ИХ) ПОСВІДЧЕННЯ(-НЬ)

EU/1/19/1413/001

EU/1/19/1413/002

9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ/ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЇ

Дата першої реєстрації: 13 лютого 2020 р.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

Сенсено 7.7.07

UA/19855/01/01 Big 29.10.2022

Atwork No	Accord	Coburn Used
Customer	Azaxidina 25 mg/ml	Flaviano black
Classification	PL-RO-CZ	
Market	PL-RO-CZ	
Language	PL-RO-CZ	
Size	900 x 450 mm OS (Final Fold Size - 40 x 65 mm)	
Mkt. Print Size	9	Nayina
Variant No.	3 (Page 1 of 2)	
Date	29.01.20 (Invalidele 21 mg (MCP-PL-RO-CZ) OS - PL)	

09.10.17) Data: 28.03.22, 04.04.22, 07.04.22
Note: Advert requires typed of Section & dated line. Verification is not required in the artwork.

Atwork No - Accord

Customer - Flaviano black

Classification - PL-RO-CZ

Market - PL-RO-CZ

Language - PL-RO-CZ

Size - 900 x 450 mm OS (Final Fold Size - 40 x 65 mm)

Mkt. Print Size - 9

Variant No. - 3 (Page 1 of 2)

Date - 29.01.20 (Invalidele 21 mg (MCP-PL-RO-CZ) OS - PL)

Atwork No - Accord

Customer - Flaviano black

Classification - PL-RO-CZ

Market - PL-RO-CZ

Language - PL-RO-CZ

Size - 900 x 450 mm OS (Final Fold Size - 40 x 65 mm)

Mkt. Print Size - 9

Variant No. - 3 (Page 1 of 2)

Date - 29.01.20 (Invalidele 21 mg (MCP-PL-RO-CZ) OS - PL)

Atwork No - Accord

Customer - Flaviano black

Classification - PL-RO-CZ

Market - PL-RO-CZ

Language - PL-RO-CZ

Size - 900 x 450 mm OS (Final Fold Size - 40 x 65 mm)

Mkt. Print Size - 9

Variant No. - 3 (Page 1 of 2)

Date - 29.01.20 (Invalidele 21 mg (MCP-PL-RO-CZ) OS - PL)

Atwork No - Accord

Customer - Flaviano black

Classification - PL-RO-CZ

Market - PL-RO-CZ

Language - PL-RO-CZ

Size - 900 x 450 mm OS (Final Fold Size - 40 x 65 mm)

Mkt. Print Size - 9

Variant No. - 3 (Page 1 of 2)

Date - 29.01.20 (Invalidele 21 mg (MCP-PL-RO-CZ) OS - PL)

Копія ВІП
Санченко І.І.

(6016147) Date : 28.03.22, 04.04.22, 07.04.22

Note: Artwork requires symbol of Scissor & dotted line. Perforation is not requiring in the artwork.

Polish

accord

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

Azacidine Accord 25 mg/ml
proszek do sporządzania zawiesiny
do wstrzykiwań
 azacytydyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.

W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Opis treści ulotki

- Co to jest lek Azacidine Accord i w jakim celu się go stosuje
- Informacje ważne przed zastosowaniem leku Azacidine Accord
- Jak stosować lek Azacidine Accord
- Możliwe działania niepożądane
- Jak przechowywać lek Azacidine Accord
- Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Azacidine Accord i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Azacidine Accord

Lek Azacidine Accord jest przeciwnowotworowym środkiem należącym do grupy leków nazywanych „antymetabolitami”. Lek Azacidine Accord zawiera substancję czynną zwaną „azacytydyną”.

W jakim celu stosuje się lek Azacidine Accord

Lek Azacidine Accord stosuje się u osób dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych, do leczenia:

- zespółów mielodysplastycznych (MDS) wyższego ryzyka,
- przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML),
- ostrej białaczki szpikowej (AML).

Powyższe choroby atakują szpik kostny i mogą powodować trudności w prawidłowym wytwarzaniu krwinek.

W jaki sposób działa lek Azacidine Accord

Działanie leku Azacidine Accord polega na zapobieganiu wzrastaniu komórek nowotworowych. Azacytydyna włączana jest do materiału genetycznego komórek (kwasu rybonukleinowego (RNA) i kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA)). Uważa się, że jej działanie polega na zmianie sposobu aktywacji i deaktywacji genów komórek, jak również zaburzeniu wytwarzania RNA i DNA. Uważa się, że te działania naprawiają zaburzenia dojrzewania i wzrostu młodych krwinek w szpiku kostnym powodujące zaburzenia mielodysplastyczne oraz, że zabijają komórki rakowe w białaczce.

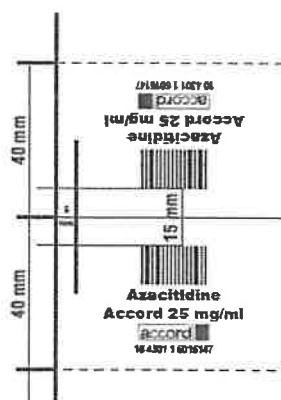
W razie pytań na temat sposobu działania leku Azacidine Accord lub powodów przepisania tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Azacidine Accord

Kiedy nie stosować leku Azacidine Accord

Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na azacytydynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),

Jeśli u pacjenta występuje zaawansowany rak wątroby,



Jeśli pacjentka karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Azacitidine Accord należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarzką, jeśli u pacjenta:

- występuje zmniejszona liczba płytek, krwinek czerwonych lub białych,
- występuje choroba nerek,
- występuje choroba wątroby,
- w przeszłości występowała choroba serca, zawał serca lub jakiegokolwiek choroby płuc.

Badania krwi

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Azacitidine Accord i na początku każdego okresu leczenia (tzw. „cyklu”) będą wykonane badania krwi. Celem tych badań jest sprawdzenie czy pacjent ma wystarczającą liczbę krwinek, i czy wątroba oraz nerki pracują prawidłowo.

Dzieci i młodzież

Lek Azacitidine Accord nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Azacitidine Accord a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Azacitidine Accord może bowiem wpływać na sposób działania niektórych innych leków. Również niektóre inne leki mogą wpływać na sposób działania leku Azacitidine Accord.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

Nie należy stosować leku Azacitidine Accord w czasie ciąży, ponieważ może być szkodliwy dla dziecka. Stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 3 miesięcy po okresie leczenia lekiem Azacitidine Accord. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi o zajściu w ciążę w trakcie leczenia lekiem Azacitidine Accord.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Azacitidine Accord. Nie wiadomo, czy lek ten przenika do mleka ludzkiego.

Wpływa na płodność

Mężczyźni nie powinni płodzić dziecka podczas otrzymywania leczenia lekiem Azacitidine Accord. Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 3 miesięcy po okresie leczenia tym lekiem.

Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeżeli chciałby przechować nasienie przed rozpoczęciem tego leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jeżeli wystąpią działania niepożądane takie jak zmęczenie, nie należy prowadzić pojazdów, posługiwać się narzędziami ani obsługiwać maszyn.

3. Jak stosować lek Azacitidine Accord

Przed podaniem pacjentowi leku Azacitidine Accord lekarz poda dodatkowo inny lek, aby zapobiec wystąpieniu nudności i wymiotów na początku każdego cyklu leczenia.

- **Zalecana dawka to 75 mg na m² powierzchni ciała.** Lekarz wybiera właściwą dawkę leku Azacitidine Accord dla pacjenta, w zależności od stanu ogólnego pacjenta, jego wzrostu i wagi. Lekarz sprawdza postępy w leczeniu i w razie potrzeby może zmienić dawkę.

- Lek Azacitidine Accord jest podawany codziennie przez 7 dni tygodni, po czym następuje okres odpoczynku trwający 3 tygodnie. Taki cykl leczenia jest powtarzany co 4 tygodnie. Pacjent otrzymuje zazwyczaj co najmniej 6 cykli leczenia.

Lek Azacitidine Accord jest podawany jako wstrzyknięcie pod skórę przez lekarza lub pielęgniarkę. Może być podawany pod skórę na udzie, brzuchu lub ramieniu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli zauważy się wystąpienie któregośkolwiek z poniższych działań niepożądanych:

- Senność, drżenie, żółtaczka, wzdęcia brzucha i łatwe siniczenie. Mogą być to objawy niewydolności wątroby, która może zagrażać życiu.
- Opuchlizna nóg i stóp, ból pleców, zmniejszone wydalanie wody, zwiększone pragnienie, szybkie tętno, zawroty głowy i nudności, wymioty lub osłabienie apetytu oraz uczucie dezorientacji, niepokój lub zmęczenie. Mogą być to objawy niewydolności nerek, która może zagrażać życiu.
- Gorączka. Przyczyną może być zakażenie małej liczby białych krwinek, które może zagrażać życiu.
- Ból w klatce piersiowej lub zadyszka, którym może towarzyszyć gorączka. Przyczyną może być zakażenie płuc zwane „zapaleniem płuc” i może ono zagrażać życiu.
- Krwawienie. Takie jak krew w stolcu z powodu krwawienia w żołądku lub jelcie lub krwawienie wewnątrz głowy. Mogą to być objawy małej liczby płytek krwi.
- Trudności z oddychaniem, obrzęk warg, swędzenie lub wysypka. Przyczyną może być reakcja uczuleniowa (nadwrażliwości).

Inne działania niepożądane obejmują:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- Obniżona liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość). Pacjent może czuć się zmęczony i blady.
- Obniżona liczba białych krwinek. Może temu towarzyszyć gorączka. Pacjent ma również większą podatność na zakażenia.
- Mała liczba płytek krwi (malopłytkowość). Pacjent ma większą podatność na krwawienia i siniaki.
- Zaparcia, biegunka, nudności, wymioty.
- Zapalenie płuc.
- Bóle w klatce piersiowej, zadyszka.
- Zmęczenie.
- Reakcja w miejscu wstrzyknięcia, w tym zaczerwienienie, ból lub odczyn skóry.
- Utrata apetytu.
- Bóle stawów.
- Siniaki.
- Wysypka.
- Czerwone lub fioletowe kropki pod skórą.
- Bóle brzucha.
- Świąd.
- Gorączka.
- Ból nosa i gardła.
- Zawroty głowy. Ból głowy.
- Kłopoty ze spaniem (bezsenność).
- Krwawienie z nosa.
- Bóle mięśni.
- Osłabienie.
- Zmniejszenie masy ciała.
- Niski poziom potasu we krwi.



Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Zalecenia dotyczące bezpiecznego postępowania

Azactidine Accord jest cytotoksycznym produktem leczniczym i jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych związków, należy zachować ostrożność podczas sporządzania i obchodzenia się z zawieszoną azacytydyną. Należy stosować się do procedur właściwego obchodzenia się i usuwania przednowotworowych produktów leczniczych.

W przypadku styczności przygotowanej azacytydyny ze skórą, należy ją natychmiast dokładnie przemyć wodą z mydłem. W przypadku kontaktu z błonami śluzowymi, należy je dokładnie przepłukać wodą.

Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych poniżej (patrz „Procedura przygotowania”).

Procedura przygotowania

Produkt Azactidine Accord powinien zostać przygotowany w wodzie do wstrzykiwań. Okres ważności przygotowanego produktu leczniczego może zostać wydłużony poprzez rozpuszczenie produktu z wykorzystaniem schłodzonej (2°C-8°C) wody do wstrzykiwań. Szczegóły dotyczące przechowywania przygotowanego produktu zostały podane poniżej.

1. Należy zaopatrzyć się w następujące produkty:

- 1 fiołka(-i) azacytydyny, fiołka(-i) wody do wstrzykiwań, niejałowe naczynie chirurgiczne, waciki nasączone alkoholem,
- 1 strzykawka(-i) 5 ml do wstrzykiwań z igłą(-ami).

2. Do strzykawki należy nabrać odpowiednią ilość wody do wstrzykiwań. Upewnić się, że powietrze ze strzykawki zostało usunięte.

Fiołka zawierająca	Ilość wody do wstrzykiwań	Stężenie końcowe
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. Wprowadzić igłę strzykawki zawierającej wody do wstrzykiwań przez gumowy korek fiołki z azacytydyną i następnie powoli wstrzyknąć wodę do wstrzykiwań do fiołki.
4. Po wyjęciu strzykawki i igły energicznie wstrząsać fiołką aż do uzyskania jednorodnej, mętnej zawiesiny. Po przygotowaniu każdy ml zawiesiny zawiera 25 mg azacytydyny (100 mg/4 ml lub 150 mg/6 ml). Przygotowany produkt jest jednorodną, mętną zawieszoną bez aglomeratów. Należy odrzucić zawieszinę, jeśli zawiera duże cząstki lub aglomeraty. Nie należy filtrować zawiesiny po sporządzeniu, ponieważ może to prowadzić do usunięcia substancji aktywnej. Należy pamiętać, że w niektórych adapterach, kołcach oraz systemach zamkniętych znajdują się filtry. W związku z tym, takie elementy nie powinny być wykorzystywane do podawania produktu leczniczego po sporządzeniu.
5. Oczyszczyć gumowy korek i wprowadzić do fiołki nową igłę ze strzykawką. Następnie obrócić fiołkę do góry dnem, upewniając się, że końcówka igły znajduje się poniżej poziomu płynu. Następnie należy odciągnąć tłok, aby pobrać wymaganą ilość produktu leczniczego na właściwą dawkę. Upewnić się, że powietrze ze strzykawki zostało usunięte. Następnie wyciągnąć igłę ze strzykawką z fiołki i wyrzucić igłę.
6. Świeżą igłę do wstrzyknięcia podskórnych (zalecana 25 G) mocno nałożyć na strzykawkę. Nie należy przepłukiwać igły

przed wstrzyknięciem, aby zmniejszyć częstość występowania lokalnych odczynów w miejscu podania.

7. Jeśli potrzebna jest więcej niż 1 fiołka, powtórzyć wszystkie powyższe kroki w celu przygotowania zawiesiny. Dla dawek, gdy konieczne jest użycie więcej niż 1 fiołki należy równo podzielić dawkę, np. dawka 150 mg = 6 ml, 2 strzykawki po 3 ml w każdej strzykawce. Z uwagi na retencję we fiołce i w igle pobranie całości zawiesiny z fiołki może nie być możliwe.
8. Zawartość strzykawkę z dawką musi zostać ponownie zawieszona tuż przed podaniem. Temperatura zawiesiny w momencie wstrzyknięcia powinna wynosić około 20°C-25°C. W celu ponownego zawieszenia należy energicznie przetaczać strzykawkę między dłońmi, aż do uzyskania jednorodnej, mętnej zawiesiny. Należy odrzucić zawieszinę, jeśli zawiera duże cząstki lub aglomeraty.

Przechowywanie produktu po przygotowaniu

Do natychmiastowego użytku

Zawieszinę produktu Azactidine Accord można przygotować bezpośrednio przed użyciem, a przygotowaną zawieszinę należy podać w ciągu 60 minut. Jeśli minęło powyżej 60 minut, należy odpowiednio usunąć przygotowaną zawieszinę i przygotować nową dawkę.

Do późniejszego użytku

Jeżeli produkt został przygotowany z wykorzystaniem niechlodzonej wody do wstrzykiwań, przygotowaną zawieszinę należy umieścić w lodówce (2°C-8°C) natychmiast po sporządzeniu i przechowywać w lodówce przez nie więcej niż 8 godzin. Jeśli minęło więcej niż 8 godzin przechowywania w lodówce, zawieszinę należy odpowiednio usunąć i przygotować nową dawkę.

Românian

accord

Prospect: Informații pentru utilizator

Azacitidine Accord 25 mg/ml pulbere pentru suspensie injectabilă

azacitidină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Azacitidine Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Azacitidine Accord
3. Cum să utilizați Azacitidine Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Azacitidine Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Azacitidine Accord și pentru ce se utilizează

Ce este Azacitidine Accord

Azacitidine Accord este un medicament anti-cancer care aparține unui grup de medicamente numite „anti-metaboliți”. Azacitidine Accord conține substanța activă „azacitidină”.

Pentru ce se utilizează Azacitidine Accord

Azacitidine Accord este utilizat la adulții la care nu se poate efectua transplant de celule stem pentru tratamentul:

- sindroamelor mielodisplazice (SMD) cu risc crescut
- leucemia mielomonocitară cronică (LMMC).
- leucemia acută mieloidă (LAM).

Acestea sunt boli care afectează măduva osoasă și pot cauza probleme legate de producerea normală de celule ale sângelui.

Cum acționează Azacitidine Accord

Azacitidine Accord acționează prin inhibarea creșterii celulelor canceroase. Azacitidina se încorporează în materialul genetic al celulelor (acid ribonucleic (ARN) și acid dezoxiribonucleic (ADN)). Se consideră că aceasta acționează prin influențarea modului în care celulele activează și dezactivează genele, precum și prin oprirea producerii de ARN și ADN nou. Se consideră că aceste acțiuni corectează problemele de maturizare și creștere a celulelor sanguine tinere din măduva osoasă care provoacă tulburări mielodisplazice și distrug celulele canceroase în leucemie. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți întrebări despre modul în care acționează Azacitidine Accord sau despre motivul pentru care acest medicament v-a fost prescris.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Azacitidine Accord

Nu utilizați Azacitidine Accord

- dacă sunteți alergic la azacitidină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți cancer de ficat într-un stadiu avansat.
- dacă alăptați.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Azacitidine Accord, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți un tulpinar scăzut de trombocite, globulele roșii sau albe.
- dacă aveți o boală de rinichi.
- dacă aveți o boală de ficat.
- dacă ați avut vreodată o afecțiune a inimii sau un infarct miocardic ori antecedente de boală pulmonară.

Analize de sânge

Înainte să începeți tratamentul cu Azacitidine Accord și la începutul fiecărei perioade de tratament (denumită un „ciclu”) vi se vor efectua analize de sânge. Aceste analize au rolul de a verifica dacă aveți suficiente celule sanguine și dacă ficatul sau rinichii dumneavoastră funcționează corespunzător.

Copii și adolescenți

Azacitidine Accord nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Azacitidine Accord împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este important, deoarece Azacitidine Accord poate afecta modul în care acționează unele medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acționează Azacitidine Accord.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Nu ar trebui să utilizați Azacitidine Accord în timpul sarcinii, deoarece aceasta poate fi dăunătoare fătului.

Utilizați o metodă contraceptivă eficientă pe perioada tratamentului și până la 3 luni după oprirea tratamentului.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați atunci când utilizați Azacitidine Accord. Nu se cunoaște dacă acest medicament trece în laptele matern.

Fertilitatea

Bărbații nu trebuie să conceapă un copil în timp ce li se administrează tratament cu Azacitidine Accord. Utilizați o metodă contraceptivă eficientă pe perioada tratamentului și până la 3 luni după oprirea tratamentului cu acest medicament.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă doriți să vi se conserve sperma înainte de a vi se administra acest tratament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă prezentați reacții adverse cum este oboseala.

3. Cum să utilizați Azacitidine Accord

Înainte de a vă administra Azacitidine Accord, medicul dumneavoastră vă va administra un alt medicament pentru a evita greața și vărsăturile, la începutul fiecărui ciclu de tratament.

- Doza recomandată este de 75 mg/m² de suprafață corporală. Medicul va decide doza din acest medicament în funcție de starea generală, înălțimea și greutatea dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va verifica evoluția și poate modifica doza dacă este necesar.
- Azacitidine Accord este administrat zilnic, timp de șapte zile, după care urmează o perioadă de pauză de 3 săptămâni. Acest „ciclu de tratament” va fi repetat la fiecare 4 săptămâni. În mod normal, vă vor fi administrate cel puțin 6 cicluri de tratament.

- Acest medicament vă va fi administrat sub formă de injecție sub piele (subcutanată), de către un medic sau o asistentă. Acest medicament vi se va administra sub piele la nivelul coapsei, în burtă sau în partea superioară a brațului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Informați-vă imediat medicul dacă observați vreuna dintre următoarele reacții adverse:

- **Somnolență, tremurături, icter, balonare și învinețire cu ușurință.** Acestea pot fi simptome ale insuficienței hepatice și pot pune viața în pericol.
- **Umflarea picioarelor și a labelor picioarelor, dureri de spate, urinare redusă, sete crescută, puls rapid, amețeață și greață, vărsături sau reducerea poftei de mâncare și stare de confuzie, neliniște sau oboseală.** Acestea pot fi simptome ale insuficienței renale și pot pune viața în pericol.
- **Febră.** Aceasta se poate datora unei infecții, ca rezultat al numărului scăzut de globule albe sanguine, care poate pune viața în pericol.
- **Durere în piept sau dificultăți în respirație (dispnee), care pot fi însoțite de febră.** Acestea se pot datora unei infecții a plămânilor, numită „pneumonie” și poate pune viața în pericol.
- **Sângerare** - cum sunt prezența sângelui în scaun, din cauza unei sângerări de la nivelul stomacului sau intestinului, sau hemoragia în interiorul craniului. Acestea pot fi simptome ale numărului scăzut de trombocite din sânge.
- **Dificultate în a respira, umflarea buzelor, mâncărime (prurit) sau erupții trecătoare pe piele.** Acestea se pot datora unei reacții alergice (de hipersensibilitate).

Alte reacții adverse includ:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Număr scăzut de globule roșii în sânge (anemie). Vă puteți simți obosit și palid.
- Număr scăzut de globule albe sanguine. Aceasta se poate asocia cu febră. De asemenea, sunteți predispus să faceți infecții.
- Număr scăzut de trombocite sanguine (trombocitopenie). Sunteți predispus la sângerări și vânătăi (echimoze).
- Constipație, diaree, greață, vărsături.
- Pneumonie.
- Durere în piept, dificultăți în respirație.
- Oboseală (fatigabilitate).
- Reacție la nivelul locului injectării, care include roșeață, durere sau reacții pe piele.
- Pierderea poftei de mâncare.
- Dureri ale articulațiilor.
- Vânătăi (echimoze).
- Erupții trecătoare pe piele.
- Pete roșii sau purpurii sub piele.
- Durere de burtă (durere abdominală).
- Mâncărime.
- Febră.
- Inflamația nasului și gâtului.
- Amețeață.
- Durere de cap.
- Probleme cu somnul (insomnie).
- Sângerare nazală (epistaxis).
- Dureri ale mușchilor.
- Slăbiciune (astenie).
- Scădere în greutate.
- Concentrații scăzute de potasiu în sânge.

Reacții adverse frecvente (pot afecta cel mult 1 din 10 persoane)

- Sângerare în interiorul capului (intracraniană).

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Recomandări pentru manipularea în condiții de siguranță
Azacitidine Accord este un medicament citotoxic și, similar altor compuși cu potențial toxic, trebuie luate măsuri de precauție când se manipulează și se prepară suspensia de azacitidine. Trebuie aplicate procedurile pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor citostatice.
Dacă azacitidina reconstituită ajunge în contact cu pielea, se spală imediat, minuțios, cu apă și săpun. Dacă medicamentul ajunge în contact cu mucoase, se spală minuțios cu apă.

Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate mai jos (vezi „Procedura de reconstituire”).

Procedura de reconstituire

Azacitidine Accord trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile. Perioada de valabilitate a medicamentului reconstituit poate fi prelungită prin reconstituire cu apă pentru preparate injectabile de la frigider (2 °C până la 8 °C). Mai jos sunt prezentate detaliile privind păstrarea medicamentului reconstituit.

1. Personalul medical trebuie să se asigure că are la îndemână următoarele materiale: flacon(oane) de azacitidine; flacon(oane) de apă pentru preparate injectabile; mănuși chirurgicale sterile; tampoane cu alcool medicinal; seringi de 5 ml cu ac(e).
2. Se extrage în seringă volumul adecvat de apă pentru preparate injectabile, asigurându-se că se elimină orice bule de aer prinsă în interiorul seringii.

Flacon care conține	Volumul de apă pentru preparate injectabile	Concentrația finală
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. Se introduce acul seringii cu apă pentru preparate injectabile prin dopul de cauciuc al flaconului cu azacitidine și se injectează lent apă pentru preparate injectabile în flacon.
4. După scoaterea seringii și a acului, se agită energic flaconul până la obținerea unei suspensii uniforme, opalescente. După reconstituire, fiecare mililitru de suspensie conține 25 mg azacitidine (100 mg/4 ml sau 150 mg/6 ml). Produsul reconstituit este o suspensie omogenă, opalescentă, fără precipitate. Suspensia trebuie aruncată dacă conține particule mari sau precipitate. A nu se filtra suspensia după reconstituire, deoarece aceasta ar putea îndepărta substanța activă. Trebuie să se aibă în vedere faptul că filtrele sunt prezente în unele adaptoare, vârfuri și sisteme închise; prin urmare, astfel de sisteme nu trebuie utilizate pentru administrarea medicamentului după reconstituire.
5. Se curăță dopul din cauciuc și se introduce în flacon o altă seringă cu ac. Se răstoarnă flaconul cu dopul în jos, asigurându-se că vârful acului se află sub nivelul lichidului. Se trage de piston pentru a extrage cantitatea de medicament necesară pentru doza corespunzătoare, asigurându-se că se elimină orice bule de aer prinsă în interiorul seringii. Se scoate seringă și acul din flacon și se aruncă acul.
6. Se ia un ac nou pentru injecție subcutanată (se recomandă un ac de calibrul 25) și se atașază ferm la seringă. Suspensia reconstituită nu trebuie să ajungă la exteriorul acului înaintea injectării, pentru a reduce incidența reacțiilor la locul injectării.
7. Dacă este necesar mai mult de 1 flacon, se repetă toți pașii de mai sus pentru prepararea suspensiei. Pentru doze care

necesită mai mult de 1 flacon, doza trebuie să fie egal divizată, de exemplu, doza de 150 mg = 6 ml, 2 seringi cu câte 3 ml în fiecare seringă. Din cauza retenției din flacon și ac, este posibil să nu se poată extrage toată suspensia din flacon.

8. Suspensia din seringă de administrare trebuie omogenizată imediat înaintea administrării. Temperatura suspensiei la momentul injectării trebuie să fie de aproximativ 20 °C-25 °C. Pentru a omogeniza suspensia, se rotește energic seringă între palme până la obținerea unei suspensii uniforme, opalescente. Suspensia trebuie aruncată dacă conține particule mari sau precipitate.

Păstrarea medicamentului reconstituit

Pentru utilizare imediată

Suspensia de Azacitidine Accord poate fi preparată imediat înaintea utilizării și administrată într-un interval de 60 de minute. Dacă timpul scurs depășește 60 de minute, suspensia reconstituită trebuie aruncată în mod corespunzător și se va prepara o nouă doză.

Pentru utilizare ulterioară

Când este reconstituită cu apă pentru preparate injectabile care nu a fost păstrată la frigider, suspensia reconstituită trebuie pusă la frigider (2 °C-8 °C) imediat după reconstituire și păstrată la frigider pentru cel mult 8 ore. Dacă perioada de timp în care medicamentul a fost ținut la frigider depășește 8 ore, suspensia trebuie aruncată în mod corespunzător și se va prepara o nouă doză.

Când este reconstituită cu apă pentru preparate injectabile de la frigider (2 °C-8 °C), suspensia reconstituită trebuie pusă la frigider (2 °C - 8 °C) imediat după reconstituire și păstrată la frigider pentru cel mult 22 ore. Dacă perioada de timp în care medicamentul a fost ținut la frigider depășește 22 ore, suspensia trebuie aruncată în mod corespunzător și se va prepara o nouă doză.

Czech

accord

Příbalová informace: informace pro uživatele
Azacitidine Accord 25 mg/ml
 prášek pro injekční suspenzi
 azacitidinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Azacitidine Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Azacitidine Accord používat
3. Jak se přípravek Azacitidine Accord používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Azacitidine Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Azacitidine Accord a k čemu se používá

Co je přípravek Azacitidine Accord

Přípravek Azacitidine Accord je přípravek k léčbě rakoviny, který patří do skupiny léků zvaných antimetabolity. Přípravek Azacitidine Accord obsahuje léčivou látku azacitidin.

K čemu se přípravek Azacitidine Accord používá

- Azacitidine Accord se používá u dospělých, kteří nemohou podstoupit transplantaci kmenových buněk, k léčbě:
- myelodysplastických syndromů (MDS) s vyšším rizikem.
 - chronické myelomonocytní leukemie (CMML).
 - akutní myeloidní leukemie (AML).

Jsou to onemocnění, která postihují kostní dřeň a mohou způsobit problémy s normální tvorbou krve.

Jak přípravek Azacitidine Accord působí

Přípravek Azacitidine Accord působí tak, že zamezuje růstu nádorových buněk. Azacitidin se vestavuje do genetického materiálu buněk (kyselina ribonukleová (RNA) a deoxyribonukleová (DNA)). Pravděpodobně působí tak, že mění způsob, jakým buňka zapíná a vypíná geny, a také tím, že narušuje tvorbu nové RNA a DNA. Zdá se, že tímto působením napravuje problémy se zrání a růstem mladých krvinek v kostní dřeni, které způsobují myelodysplastické poruchy, a zabíjí nádorové buňky při leukemii. Máte-li jakékoli otázky týkající se působení přípravku Azacitidine Accord nebo toho, proč Vám byl tento přípravek předepsán, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Azacitidine Accord používat

Nepoužívejte přípravek Azacitidine Accord

- jestliže jste alergický(á) na azacitidin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte pokročilé onemocnění jater.
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Azacitidine Accord se poraďte se svým

lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže máte snížený počet krevních destiček, červených nebo bílých krvinek.
- jestliže máte onemocnění ledvin.
- jestliže máte onemocnění jater.
- jestliže jste někdy měl(a) onemocnění srdce nebo srdeční příhodu (infarkt), anebo jste měl(a) plicní onemocnění.

Krevní testy

Před zahájením léčby přípravkem Azacitidine Accord a na začátku každé léčebné periody (nazývané „cyklus“) Vám budou provedeny krevní testy. Tím se kontroluje, zda máte dostatek krvinek a zda vaše játra a ledviny správně fungují.

Děti a dospívající

Přípravek Azacitidine Accord se nedoporučuje pro použití u dětí a dospívajících do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Azacitidine Accord

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech léčích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To proto, že přípravek Azacitidine Accord může ovlivňovat účinek jiných léků. Některé léky mohou také ovlivnit účinek přípravku Azacitidine Accord.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Přípravek Azacitidine Accord se nemá používat během těhotenství, protože může být škodlivý pro dítě.

Během léčby přípravkem Azacitidine Accord a ještě 3 měsíce po jejím ukončení používejte účinnou antikoncepci. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud během léčby přípravkem Azacitidine Accord otěhotníte.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Kojení

Přípravek Azacitidine Accord nesmíte používat, jestliže kojíte. Není známo, zda se tento přípravek vylučuje do lidského mateřského mléka.

Plodnost

Muži po dobu léčby přípravkem Azacitidine Accord nesmí počít dítě. Během léčby tímto přípravkem a ještě 3 měsíce po jejím ukončení používejte účinnou antikoncepci.

Před zahájením této léčby se informujte u svého lékaře na možnost uchování spermatu.

Rízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neždte ani nepoužívejte nástroje nebo stroje, pokud pocítíte nežádoucí účinky, jako je únava.

3. Jak se přípravek Azacitidine Accord používá

Před podáním přípravku Azacitidine Accord Vám lékař na začátku každého léčebného cyklu podá další lék, aby se předešlo pocitu na zvracení a zvracení.

- Doporučená dávka přípravku je 75 mg na m² plochy povrchu těla. Lékař určí dávku tohoto přípravku v závislosti na Vašem celkovém stavu, tělesné výšce a hmotnosti. Lékař bude sledovat Váš vývoj a podle potřeby může dávku upravit.
- Azacitidine Accord se podává každý den po dobu jednoho týdne, potom následuje období 3 týdnů bez podávání přípravku. Tento „léčebný cyklus“ se opakuje každé 4 týdny. Obvykle podstoupíte nejméně 6 léčebných cyklů.

Tento přípravek Vám podá lékař nebo zdravotní sestra jako injekci pod kůži (subkutánně). Injekce může být podána do stehna, do

Trněná nebo do horní části pažě.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte ihned svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- Ospalost, třes, žíoutenka, nadýmání a snadná tvorba podlitin. Mohou to být příznaky selhání jater a mohou ohrožovat život.
- Otoky nohou a chodidel, bolest zad, snížené močení, zvýšená žízeň, rychlý puls, závrat' a pocit na zvracení, zvracení nebo snížená chuť k jídlu a pocit zmatenosti, neklidu nebo únava. Mohou to být příznaky selhání ledvin a mohou ohrožovat život.
- Horečka. Může být způsobena infekcí v důsledku sníženého počtu bílých krvinek, což může ohrožovat život.
- Bolest na hrudi nebo dušnost, což může být doprovázeno horečkou. Může to být způsobeno plicní infekcí, označovanou jako „pneumonie“, a může ohrožovat život.
- Krvácení. Například krev ve stolici z důvodu krvácení v žaludku nebo ve střevě nebo krvácení v hlavě. Mohou to být příznaky nízkého počtu krevních destiček.
- Dýchací potíže, otok rtů, svědění nebo vyrážka. Může to být způsobeno alergickou (hypersenzitivní) reakcí.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 10 osob z 10)

- Snížený počet červených krvinek (anémie). Můžete se cítit unavený(á) a slabý(á).
- Snížený počet bílých krvinek. Může to být doprovázeno horečkou. Jste také více náchylný(á) k infekci.
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie). Jste více náchylný(á) ke krvácení a tvorbě podlitin.
- Zácpa, průjem, pocit na zvracení, zvracení.
- Pneumonie (zápal plic).
- Bolest na hrudi, dušnost.
- Únava (vyčerpanost).
- Reakce v místě vpichu injekce včetně zarudnutí, bolesti nebo kožní reakce.
- Ztráta chuti k jídlu.
- Bolest kloubů.
- Podlitiny.
- Vyrážka.
- Červené nebo nachové skvrny pod kůží.
- Bolest břicha.
- Svědění.
- Horečka.
- Podráždění nosu nebo hrdla.
- Závrat'.
- Bolest hlavy.
- Potíže se spaním (nespavost).
- Krvácení z nosu.
- Bolest svalů.
- Slabost (astenie).
- Ztráta tělesné hmotnosti.
- Nízká hladina draslíku v krvi.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10)

- Krvácení v hlavě.
- Infekce krve způsobená bakteriemi (seps). To může být způsobeno nízkou hladinou bílých krvinek v krvi.
- Selhání kostní dřeně. To může způsobit nízké hladiny červených a bílých krvinek a krevních destiček.
- Typ anémie (chudokrevnost), kdy je snížen počet červených a bílých krvinek a krevních destiček.
- Infekce v moči.
- Virová infekce způsobující tvorbu oparů (herpes).
- Krvácení z dásní, krvácení v žaludku nebo ve střevě, krvácení



Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Doporučení pro bezpečné zacházení

Přípravek Azacitidine Accord je cytotoxický léčivý přípravek a jako u jiných potenčně toxických látek je třeba při manipulaci a přípravě azacitidinové suspenze postupovat opatrně. Musí být aplikovány postupy ke správné manipulaci a likvidaci prolinádorových léčivých přípravků.

Jestliže se rekonstituovaný azacitidin dostane do kontaktu s kůží, okamžitě postužené místo pečlivě omyje mýdlem a vodou. Pokud přijde do kontaktu se sliznicemi, opláchněte je pečlivě vodou.

Inkompatibilita

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny níže (viz „Postup rekonstituce“).

Postup rekonstituce

Přípravek Azacitidine Accord je nutno rekonstituovat vodou pro injekci. Dobu použitelnosti rekonstituovaného léčivého přípravku je možné prodloužit rekonstitucí chlazenou (2 °C až 8 °C) vodou pro injekci. Podrobnosti o uchování rekonstituovaného přípravku jsou uvedeny níže.

1. Je třeba si připravit následující pomůcky:
injekční lahvičku (lahvičky) azacitidinu, injekční lahvičku (lahvičky) s vodou pro injekci, nesterilní chirurgické rukavice, alkoholové tampony, 5ml injekční stříkačku (stříkačky) s jehlou (jehlami).
2. Naláhněte odpovídající množství vody pro injekci do stříkačky, ujistěte se, že jste nenasáli žádný vzduch.

Injekční lahvička obsahující	Množství vody pro injekci	Konečná koncentrace
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. Vsuňte jehlu stříkačky obsahující vody pro injekci skrz pryžový uzávěr injekční lahvičky s azacitidinem a vsťikněte vodu pro injekci do injekční lahvičky.
4. Vyměňte stříkačku a jehlu. Injekční lahvičku je třeba různě protřepat, až se vytvoří rovnoměrná kalná suspenze. Po rekonstituci obsahuje jeden ml suspenze 25 mg azacitidinu (100 mg/4 ml nebo 150 mg/6 ml). Rekonstituovaný přípravek je homogenní, kalná suspenze, bez sraženin. Pokud suspenze obsahuje velké částice nebo sraženiny, musí se zlikvidovat. Po rekonstituci suspenzi nefiltrujte, mohlo by dojít k odstranění léčivé látky. Je potřeba vzít v úvahu, že v některých adaptátech, jehlách a uzavřených systémech jsou obsaženy filtry, proto se tyto systémy nesmí používat pro podání léčivého přípravku po rekonstituci.
5. Očistěte pryžový uzávěr a vsuňte do injekční lahvičky novou stříkačku s jehlou. Injekční lahvičku je třeba otočit dnem vzhůru. Ujistěte se, že špička jehly je pod hladinou kapaliny. Naláhněte píst zpět a odeberte množství léčivého přípravku potřebné pro jednu dávku. Ujistěte se, že jste nenasáli do stříkačky žádný vzduch. Vytahněte jehlu se stříkačkou z injekční lahvičky a jehlu zlikvidujte.
6. Pevně připojte novou subkutánní jehlu (doporučuje se velikost 25 G) ke stříkačce. Do jehly se před injekcí nemá nasát žádná suspenze, aby se snížil výskyt lokálních reakcí v místě aplikace.
7. Pokud je třeba více než jedna injekční lahvička, zopakujte všechny výše uvedené kroky pro přípravu suspenze. U dávek vyžadujících více než jednu injekční lahvičku se má dávka rovnoměrně rozdělit, např. dávka 150 mg = 6 ml, 2 stříkačky,

každá se 3 ml. Vzhledem k retenci v injekční lahvičce a v jehle nemusí být možné nasát veškerou suspenzi z injekční lahvičky. 8. Obsah stříkačky s dávkou se musí těsně před podáním resuspendovat. Teplota suspenze v době podání injekce má být přibližně 20 °C-25 °C. Při resuspendaci otáčejte různě stříkačku mezi dlaněmi, až vznikne kalná suspenze. Pokud suspenze obsahuje velké částice nebo sraženiny, musí se zlikvidovat.

Uchování rekonstituovaného přípravku

K okamžitému použití

Suspenzi přípravku Azacitidine Accord je možné připravit těsně před použitím, ale rekonstituovaná suspenze se musí aplikovat během 60 minut. Pokud je uplynulá doba delší než 60 minut, rekonstituovaná suspenze se musí vhodně zlikvidovat a připravit nová.

Pro pozdější použití

Jestliže je k rekonstituci použita nechlazená voda pro injekci, musí se rekonstituovaná suspenze okamžitě dát do chladničky (2 °C až 8 °C). Zde je možné ji uchovávat maximálně 8 hodin. Pokud je uplynulá doba uchování v chladničce delší než 8 hodin, suspenze se musí vhodně zlikvidovat a připravit nová.

Jestliže je k rekonstituci použita chlazená (2 °C až 8 °C) voda pro injekci, musí se rekonstituovaná suspenze okamžitě dát do chladničky (2 °C až 8 °C). Zde je možné ji uchovávat maximálně 22 hodin. Pokud je uplynulá doba uchování v chladničce delší než 22 hodin, suspenze se musí vhodně zlikvidovat a připravit nová.

Před podáním se má stříkačka naplněná rekonstituovanou suspenzí nechat po dobu až 30 minut, aby dosáhla teploty přibližně 20 °C-25 °C. Pokud je uplynulá doba delší než 30 minut, suspenze se musí vhodně zlikvidovat a připravit nová.

z Kofečniku způsobené hemoroidy (hemoroidální krvácení),

- ┆ krvácení do oka, podkožní krvácení nebo krvácení do kůže (modřiny).
- ┆ Krev v moči.
- ┆ Vředy v ústech a na jazyku.
- ┆ Změny kůže v místě vpichu injekce. To může zahrnovat otok, závrtnou, podřtinu, krvácení do kůže (modřina), vyrážku, svědění a změny v barvě kůže
- ┆ Zarudnutí kůže.
- ┆ Infekce kůže (infekční celulitida-flegmóna).
- ┆ Infekce v nosu a krku nebo bolest v hrdle.
- ┆ Bolest nebo výtok z nosu nebo dutin (zánět vedlejších nosních dutin).
- ┆ Vysoký nebo nízký krevní tlak (hypertenze nebo hypotenze).
- ┆ Dušnost při pohybu (námahová dušnost).
- ┆ Bolest v krku a oblasti hlasivek.
- ┆ Špatné trávení.
- ┆ Letargie.
- ┆ Pocit celkové nevolnosti.
- ┆ Úzkost.
- ┆ Zmatenost.
- ┆ Ztráta vlasů.
- ┆ Selhání ledvin.
- ┆ Dehydratace (ztráta a nedostatek vody v léle).
- ┆ Bílý povlak pokrývající jazyk, vnitřní stranu tváře a někdy patro, dásně a mandle (plísňová infekce v dutině ústní).
- ┆ Mlčky.
- ┆ Pokles krevního tlaku při poloze vsjoje (ortostatická hypotenze) vedoucí k závratí při vstávání nebo sedání.
- ┆ Ospalost, spavost (somniaence).
- ┆ Krvácení v souvislosti se zavedeným katétre.
- ┆ Onemocnění postihující střeva, které může vést k horečce, zvracení a bolesti břicha (zánět střevních výchlípek).
- ┆ Tekutina kolem plic (pleurální výpotek).
- ┆ Třesavka (zimnice).
- ┆ Svalové křeče.
- ┆ Vysvěšená svědivá vyrážka na kůži (kopřivka).
- ┆ Hromadění tekutiny kolem srdce (výpotek v osrdečniku).

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100)

- ┆ Alergická (hypersenzitivní) reakce.
- ┆ Třes.
- ┆ Selhání jater.
- ┆ Velké, švestkové zbarvené, vystouplé, bolestivé skvrny na kůži doprovázené horečkou.
- ┆ Bolestivé vředy na kůži (pyoderma gangrenosum)
- ┆ Zánětlivé onemocnění osrdečniku (perikarditida).

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000)

- ┆ Suchý kašel.
- ┆ Bezbolestné oloky konečků prstů (paličkovité prsty).
- ┆ Syndrom nádorového rozpadu – metabolické komplikace, které se mohou objevit v průběhu léčby zhoubného onemocnění a někdy i bez léčby. Tyto komplikace jsou způsobené produktem odumírajících nádorových buněk a mohou zahrnovat následující: změny chemického složení krve; zvýšené hodnoty draslíku, fosforu, kyseliny močové a snížené hodnoty vápníku v krvi, což vede ke změnám funkce ledvin, srdečního rytmu, epileptickým záchvatům/křečím a někdy k úmrtí.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit četnost výskytu)

- ┆ Infekce hlubších vrstev kůže, která se rychle šíří, přčemž dochází k poškození kůže a tkáně, a může ohrozit život (nekrotizující fasciitida).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: www.suki.cz/nahlaseni-nezadouc-uhinek

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována 03/2022.

Czech

5. Jak přípravek Azacitidine Accord uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a na krabici. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Za uchování přípravku Azacitidine Accord je zodpovědný lékař, lékárník nebo zdravotní sestra. Zodpovídají také za přípravu a správnou likvidaci nespolečovaného přípravku Azacitidine Accord.

Neotevřené injekční lahvičky tohoto přípravku – nevyžadují žádné zvláštní podmínky uchování.

Při okamžitém použití

Jakmile je suspenze připravena, musí být podána do 60 minut.

Při pozdějším použití

Jestliže je suspenze přípravku Azacitidine Accord připravena za použití nechlazené vody pro injekci, musí se suspenze okamžitě po přípravě umístit do chladničky (2 °C – 8 °C). Zde je možné ji uchovávat maximálně 8 hodin.

Jestliže je suspenze přípravku Azacitidine Accord připravena za použití vody pro injekci, která byla uchovávána v chladničce (2 °C – 8 °C), musí se suspenze okamžitě po přípravě umístit do chladničky (2 °C – 8 °C). Zde je možné ji uchovávat maximálně 22 hodin.

Před podáním se má suspenze nechat po dobu až 30 minut, aby dosáhla pokojové teploty (20 °C – 25 °C).

Jsou-li v suspenzi přítomné velké částice, je nutné suspenzi zlikvidovat.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Azacitidine Accord obsahuje

- Léčivou látkou je azacitidinum. Jedna injekční lahvička obsahuje azacitidinum 100 mg nebo 150 mg. Po rekonstrukci ve 4 ml nebo 6 ml vody pro injekci obsahuje rekonstituovaná suspenze azacitidinum 25 mg/ml.
- Pomocnou látkou je mannitol (E 421).

Jak přípravek Azacitidine Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Azacitidine Accord je bílý prášek pro injekční suspenzi a dodává se ve skleněné injekční lahvičce, která obsahuje 100 mg nebo 150 mg azacitidinu.

Velikost balení

- 1 injekční lahvička obsahující 100 mg azacitidinu
- 1 injekční lahvička obsahující 150 mg azacitidinu

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Molí de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona, Španělsko

Výrobce

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200 Pabianice
Polsko

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.



Výpočet jednotlivé dávky

Celková dávka podle plochy povrchu těla (*body surface area*, BSA) se vypočte následujícím způsobem:

$$\text{Celková dávka (mg)} = \text{dávka (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

Následující tabulka je uvedena pouze jako příklad výpočtu jednotlivé dávky azacitidinu na základě průměrné hodnoty BSA 1,8 m².

Dávka mg/m ² (% doporučené počáteční dávky)	Celková dávka vycházející z BSA 1,8 m ²	Potřebný počet injekčních lahviček		Celkové potřebné množství rekonstituované suspenze
		100 mg. injekční lahvička	150 mg. injekční lahvička	
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 injekční lahvičky	1 injekční lahvička	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 injekční lahvička	1 injekční lahvička	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 injekční lahvička	1 injekční lahvička	1,8 ml

Způsob podání

Po rekonstrukci suspenze nefiltrujte.

Rekonstituovaný přípravek Azacitidine Accord se podává subkutánní injekcí (jehlu vsunout pod úhlem 45-90°), za použití jehly o velikosti 25 G, do horní části paže, do stehna nebo do břicha.

Dávky větší než 4 ml se mají aplikovat do dvou různých míst.

Místa vpichu injekce je třeba střídat. Další injekce je třeba podávat nejméně 2,5 cm od předchozího místa a nikdy ne do citlivého místa, do podílniny, do zarudlého nebo zatvrdlého místa.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

- O infecție a sângelui provocată de *Dactem* (Septicemie). Aceasta se poate datora numărului scăzut de globule albe din sânge.
- Insuficiența măduvei osoase. Aceasta poate provoca număr scăzut de globule albe și roșii și de trombocite.
- Un tip de anemie în care globulele roșii și albe și trombocitele sunt reduse.
- Infecție urinară.
- O infecție virală care provoacă herpes.
- Sângerări ale gingivilor, sângerări la nivelul stomacului sau intestinului, sângerări de la nivelul rectului din cauza hemoroizilor (hemoragie hemoroidală), sângerare la nivelul ochiului, sângerare sub piele sau în piele (hematom).
- Sânge în urină.
- Ulcere la nivelul gurii sau limbii.
- Modificări ale pielii la locul injectării. Acestea includ umflături, un nodul de consistență tare, vânătăie (echimoză), sângerare în piele (hematom), erupții trecătoare pe piele, mâncărime și modificări ale culorii pielii.
- Înroșirea pielii.
- Infecție a pielii (celulită).
- O infecție a nasului și gâtului, sau inflamație în gât.
- Durere în nas sau secreții la nivelul nasului sau sinusurilor (sinuzită).
- Presiune crescută sau scăzută a sângelui (hipertensiune arterială sau hipotensiune arterială).
- Probleme de respirație la deplasare.
- Dureri la nivelul gâtului și corzilor vocale.
- Indigestie.
- Letargie.
- Stare generală de rău.
- Anxietate.
- Confuzie.
- Căderea părului.
- Insuficiență renală.
- Deshidratare.
- Depozite albicioase pe limbă, interiorul obrazilor și uneori cerul gurii, gingii și amigdale (infecție micotică la nivelul gurii).
- Leșin.
- Scădere a tensiunii arteriale în timp ce stați în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), care provoacă amețeață la ridicarea în picioare sau în șezut.
- Senzație de somn, moleșeală (somnolență).
- Sângerare din cauza unui cateter.
- O boală care afectează intestinele, care poate cauza febră, vărsături și dureri abdominale (diverticulită).
- Lichid în jurul plămânilor (efuziune pleurală).
- Tremur (frisoane).
- Spasme musculare.
- Erupție trecătoare pe piele, cu umflături și mâncărime (urticarie).
- Acumulare de lichid în jurul inimii (efuziune pericardică).

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta cel mult 1 din 100 persoane)

- Reacții alergice (de hipersensibilitate).
- Tremurături.
- Insuficiență hepatică.
- Umflături dureroase, vineții, de dimensiuni mari pe piele, însoțite de febră.
- Ulcerație dureroasă la nivelul pielii (piodermită gangrenoasă).
- Inflamația țesutului care înconjoară inima (pericardită).

Reacții adverse rare (pot afecta cel mult 1 din 1.000 persoane)

- Tuse seacă.
- Umflarea nedureroasă a vârfurilor degetelor (degete în băț de toboșar).
- Sindrom de liză tumorală – complicații metabolice care pot apărea în timpul tratamentului cancerului și uneori chiar în afara tratamentului. Aceste complicații pot fi provocate de produșii celulelor canceroase pe cale de distrugere și pot include următoarele: modificări ale parametrilor chimici ai sângelui; concentrații crescute de potasiu, fosfor, acid uric și concentrații scăzute de calciu, care pot duce în continuare la modificări ale funcției rinichilor, ale bătăilor inimii, la convulsii și uneori la deces.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Infecție a straturilor profunde ale pielii, care se răspândește rapid, afectând pielea și tesuturile și care poate pune viața în pericol (fasciită necrozantă).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare: Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona, Spania

Fabricantul

Accord Healthcare Polska Sp z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200 Pabianice
Polonia

Acest prospect a fost revizuit în 03/2022.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

5. Cum se păstrează Azacitidine Accord

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului sau pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală sunt responsabili de păstrarea Azacitidine Accord. Ei sunt, de asemenea, responsabili pentru prepararea și eliminarea corectă a oricărei cantități de Azacitidine Accord neutilizate.

Pentru flacoanele sigilate – nu există condiții speciale de păstrare.

Atunci când se utilizează imediat

După prepararea suspensiei, aceasta trebuie administrată în decurs de 60 de minute.

Atunci când se utilizează ulterior

Dacă suspensia Azacitidine Accord este preparată utilizând apă pentru preparate injectabile care nu a fost păstrată la frigider, suspensia trebuie pusă la frigider (2 °C – 8 °C) imediat după ce este preparată și trebuie ținută la frigider timp de maxim 8 ore. Dacă suspensia Azacitidine Accord este preparată utilizând apă pentru preparate injectabile care a fost păstrată la frigider (2 °C – 8 °C), suspensia trebuie pusă la frigider (2 °C – 8 °C) imediat după ce este preparată și ținută la frigider timp de maxim 22 de ore.

Înainte de administrare, suspensia trebuie lăsată timp de 30 de minute pentru a ajunge la temperatura camerei (20 °C – 25 °C).

Dacă suspensia prezintă particule mari, aceasta trebuie eliminată.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Azacitidine Accord

- Substanța activă este azacitidină. Un flacon conține azacitidină 100 mg sau 150 mg. După reconstituirea cu 4 ml sau 6 ml apă pentru preparate injectabile, suspensia reconstituită conține azacitidină 25 mg/ml.
- Celălalt component este manitol (E421).

Cum arată Azacitidine Accord și conținutul ambalajului
Azacitidine Accord este o pulbere de culoare albă pentru suspensie injectabilă și este furnizată într-un flacon din sticlă care conține azacitidină 100 mg sau 150 mg. Fiecare ambalaj conține un flacon de Azacitidine Accord.

Mărimi de ambalaj

- 1 flacon care conține azacitidină 100 mg.
- 1 flacon care conține azacitidină 150 mg.

Romanian



Înainte de administrare, seringa umplută cu soluția reconstituită trebuie lăsată la temperatura camerei cel puțin 30 minute, pentru a atinge o temperatură de aproximativ 20 °C-25 °C. Dacă timpul scurs depășește 30 minute, suspensia trebuie aruncată în mod corespunzător și se va prepara o nouă doză.

Calcularea dozei individuale

Doza totală în funcție de suprafața corporală (SC) trebuie calculată după cum urmează:

$$\text{Doza totală (mg)} = \text{Doza (mg/m}^2\text{)} \times \text{SC (m}^2\text{)}$$

Următorul tabel este doar un exemplu, cu privire la modul în care se calculează dozele individuale de azacitidină, pe baza unei valori medii a SC de 1,8 m².

Doza mg/m ² (% din doza inițială recomandată)	Doza totală pe baza SC de 1,8 m ²	Număr de flacoane necesare		Volumul total de suspensie reconstituită necesar pentru injectarea subcutanată
		Flaco n de 100 mg	Flaco n de 150 mg	
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 flacoane	1 flacon	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 flacon	1 flacon	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 flacon	1 flacon	1,8 ml

Mod de administrare

A nu se filtra suspensia după reconstituire.

Suspensia reconstituită de Azacitidine Accord trebuie injectată subcutanat (se introduce acul la un unghi de 45-90°) utilizând un ac de calibrul 25, la nivelul părții superioare a brațului, coapsei sau abdomenului.

Dozele mai mari de 4 ml trebuie injectate în două locuri separate.

Locul injecțiilor trebuie schimbat. Injecțiile noi trebuie administrate la o distanță de cel puțin 2,5 cm de locul anterior și niciodată în zone sensibile, învinețite, înroșite sau indurate.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1

osoby na 10)

- Krwawienie wewnątrz czaszki.
- Zakażenie krwi wywołane bakteriami (posocznica). Przyczyną może być niski poziom białych krwinek we krwi.
- Niewydolność szpiku kostnego. Może prowadzić do małej liczby czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi.
- Rodzaj niedokrwistości, w którym obniżona jest liczba czerwonych i białych krwinek i płytek krwi.
- Zakażenie moczu.
- Zakażenie wirusowe wywołujące opryszczkę na wardze.
- Krwawące dziąsła, krwawienia w żołądku lub jelicie, krwawienia z okolicy odbytu z powodu hemoroidów (krwotok hemoroidalny), krwawienie w oku, krwawienia pod skórą lub w skórze (krwaki).
- Krew w moczu.
- Owrzodzenie jamy ustnej lub języka.
- Zmiany skórne w miejscu wstrzyknięcia. Obejmują one obrzęk, twarde guzki, siniaki, krwawienie w skórze (krwaki), wysypkę, świąd i zmiany koloru skóry.
- Zaczernienie skóry.
- Zakażenie skóry (zapalenie tkanki łącznej).
- Zakażenie nosa i gardła lub ból gardła.
- Bóle nosa lub katar, lub ból zatok (zapalenie zatok).
- Wysokie lub niskie ciśnienie krwi (nadmocnienie lub niedociśnienie).
- Zadyshka podczas poruszania się.
- Bóle gardła i krtani.
- Niestrawność.
- Ospalność.
- Ogólne złe samopoczucie.
- Lęk.
- Dezorientacja.
- Wypadanie włosów.
- Niewydolność nerek.
- Odwodnienie.
- Biały nalot na języku, wewnętrznej stronie policzków oraz niekiedy na podniebieniu, dziąsłach i migdałkach (grzybica jamy ustnej).
- Omdlenie.
- Spadek ciśnienia krwi po powstaniu (niedociśnienie ortostacyjne), prowadzący do zawrotów głowy podczas zmiany pozycji na stojącą lub siedzącą.
- Senność.
- Krwawienie w miejscu wkłucia cewnika.
- Choroba alajująca jelita, która może objawiać się gorączką, wymiotami oraz bólem brzucha (zapalenie uchyłków).
- Płyn wokół płuc (wysięk opłucnowy).
- Dreszcze.
- Skurcze mięśni.
- Wypukła, swędząca wysypka na skórze (pokrzywka).
- Gromadzenie się płynu wokół serca (wysięk osierdzkowy).

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)

- Reakcja uczulenowa (nadwrażliwości).
- Drżenia.
- Niewydolność wątroby.
- Duże, świątkowe, wypukłe, bolesne plamy na skórze, z gorączką.
- Bolesne owrzodzenie skóry (ropne zgorzelinowe zapalenie skóry).
- Stan zapalny zewnętrznej błony serca (zapalenie osierdzia).

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 1 000)

- Suchy kaszel.
- Niebolesne obrzmienie koniuszków palców (palec pałeczkowale).
- Zespół rozpadu guza – powikłania przemiany materii, które mogą wystąpić w trakcie leczenia nowotworu, jak również czasami bez leczenia. Powikłania te spowodowane są przez produkt obumierających komórek nowotworowych i mogą obejmować: zmiany w składzie chemicznym krwi; duże stężenia potasu, fosforu, kwasu moczowego, oraz małe stężenie wapnia prowadzące w konsekwencji do zaburzeń czynności nerek, rytmu serca, wystąpienia drgawek, a czasem śmierci.

Jeżeli produkt został przygotowany z wykorzystaniem schłodzonej (2°C-8°C) wody do wstrzyknięcia, przygotowaną zawiesinę należy natychmiast po sporządzeniu umieścić w lodówce (2°C-8°C) i przechowywać w lodówce przez nie więcej niż 22 godziny. Jeśli minęło więcej niż 22 godziny przechowywania w lodówce, zawiesinę należy odpowiednio usunąć i przygotować nową dawkę. Przez maksymalnie 30 minut przed podaniem należy pozwolić strzykawce wypełnionej przygotowaną zawiesiną osłagnąć temperaturę około 20°C-25°C. Jeśli minęło więcej niż 30 minut, zawiesinę należy odpowiednio usunąć i przygotować nową dawkę.

Obliczanie dawki indywidualnej

Całkowitą dawkę można obliczyć na podstawie powierzchni ciała (pc.) w następujący sposób:

$$\text{dawka całkowita} = \text{dawka (mg/m}^2\text{)} \times \text{pc. (m}^2\text{)}$$

Poniższa tabela stanowi jedynie przykład, jak oblicza się indywidualne dawki azacytydyny w oparciu o średnią wartość pc. wynoszącą 1,8 m².

Dawka mg/m ² (% zalecanej dawki poszczególnej)	Całkowita dawka w oparciu o wartość pc. 1,8 m ²	Liczba poziębnych fiolek		Potrzebna całkowita objętość przygotowanej zawiesiny
		fiolka 100 mg	fiolka 150 mg	
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 fioleki	1 fiolka	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 fioleka	1 fiolka	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 fioleka	1 fiolka	1,8 ml

Częstość nieżelenia Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- Zakażenie głębokich warstw skóry, które się szybko rozprzestrzenia, powodując uszkodzenie skóry i tkanki, które może zagrażać życiu (martwicze zapalenie powięzi).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiadomić o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Dzięki zgłoszeniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Azactidine Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka są odpowiedzialni za przechowywanie leku Azactidine Accord. Są oni również odpowiedzialni za przygotowanie leku Azactidine Accord i prawidłowe usunięcie jego niezużytych pozostałości.

Nieotwarte fiolki leku – brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Do natychmiastowego użytku

Po przygotowaniu zawiesiny, należy ją podać w ciągu 60 minut.

Do późniejszego użytku

Jeśli zawiesina leku Azactidine Accord została przygotowana z wykorzystaniem nieschlodzonej wody do wstrzykiwań, przygotowaną zawiesinę należy umieścić w lodówce (2°C–8°C) natychmiast po sporządzeniu i przechowywać w lodówce nie więcej niż 8 godzin.

Jeśli zawiesina leku Azactidine Accord została przygotowana jest z wykorzystaniem schłodzonej (2°C–8°C) wody do wstrzykiwań, przygotowaną zawiesinę należy umieścić w lodówce (2°C–8°C) natychmiast po sporządzeniu i przechowywać w lodówce nie więcej niż 22 godziny.

Przez maksymalnie 30 minut przed podaniem należy pozwolić zawieszynie osłgnąć temperaturę pokojową (20°C–25°C).

Jeśli w zawieszynie obecne są duże cząstki, należy ją odrzucić.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Azactidine Accord

- Substancją czynną leku jest azacytydyna. Jedna fiolka zawiera 100 mg lub 150 mg azacytydyny. Po przygotowaniu przez dodanie 4 ml lub 6 ml wody do wstrzykiwań, przygotowana zawiesina zawiera 25 mg/ml azacytydyny.
- Pozostały składnik to mannitol (E421).

Jak wygląda lek Azactidine Accord i co zawiera opakowanie
Lek Azactidine Accord jest białym proszkiem do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań i jest dostarczany w szklanej fiolce zawierającej 100 mg lub 150 mg azacytydyny.

10 4301 1 6016147

Sposób podawania

Nie należy filtrować zawiesiny po sporządzeniu.

Przygotowany produkt Azactidine Accord należy wstrzyknąć podskórnie (wprowadzić igłę pod kątem 45 - 90°) przy użyciu igły 25 G w ramię, udo lub brzuch.

Dawkę powyżej 4 ml należy wstrzykiwać w dwa różne miejsca. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia. Nowe wstrzyknięcia należy podawać przynajmniej 2,5 cm od poprzedniego miejsca i nigdy nie wstrzykiwać w miejsca drażliwe, zasinaczone, zaczerwienione lub stwardniałe.

Usunięcie

Wszystkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Wielkość opakowań
1 fiolka zawierająca 100 mg azacytydyny
1 fiolka zawierająca 150 mg azacytydyny

Podmiot odpowiedzialny
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona, Hiszpania


Wytwórca

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
95-200 Pabianice
Polska

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 03/2022.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azacitidine Accord 25 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

100 mg/fiolka:

Każda fiolka zawiera 100 mg azacytydyny. Po przygotowaniu każdy ml zawiesiny zawiera 25 mg azacytydyny.

150 mg/fiolka:

Każda fiolka zawiera 150 mg azacytydyny. Po przygotowaniu każdy ml zawiesiny zawiera 25 mg azacytydyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.

Biały liofilizowany proszek lub krążek sprasowanego proszku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Azacitidine Accord jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), z:

- zespołami mielodysplastycznymi (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. *International Prognostic Scoring System*, IPSS)
- przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. *chronic myelomonocytic leukaemia*, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej,
- ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO),
- AML z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Azacitidine Accord powinno zostać rozpoczęte, a następnie kontrolowane, przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapeutyków. Pacjentom należy podać premedykację w postaci leków przeciwwymiotnych, w celu zapobieżenia nudnościom i wymiotom.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa dla pierwszego cyklu leczenia dla wszystkich pacjentów, bez względu na początkowe hematologiczne wartości laboratoryjne, to 75 mg/m² powierzchni ciała, podawane jako wstrzyknięcie podskórne, codziennie przez 7 dni, po czym następuje okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia).

Zalecane jest leczenie pacjentów przez co najmniej 6 cykli. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak pacjent odnosi z niego korzyści, lub do progresji choroby.

Należy obserwować pacjentów w kierunku odpowiedzi/toksyczności hematologicznej oraz nefrotoksyczności (patrz punkt 4.4); może być konieczne opóźnienie rozpoczęcia następnego cyklu lub zmniejszenie dawki w sposób opisany poniżej.

Testy laboratoryjne

Przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym cyklem leczenia należy wykonać próby czynnościowe wątroby, oznaczyć stężenie kreatyniny oraz dwuwęglanów w surowicy. Pełną morfologię krwi należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia oraz tak często, jak to jest konieczne, aby obserwować odpowiedź i toksyczność, lecz nie rzadziej niż przed każdym cyklem leczenia.

Dostosowanie dawki z powodu toksyczności hematologicznej

Toksyczność hematologiczna jest zdefiniowana jako najniższa wartość (nadir) osiągnięta w danym cyklu, jeśli liczba płytek $\leq 50,0 \times 10^9/l$ i(lub) liczba bezwzględna neutrofilii (ang. *Absolute Neutrophil Count*, ANC) $\leq 1 \times 10^9/l$.

Regeneracja jest zdefiniowana jako zwiększenie linii komórkowej (-ych), dla których zaobserwowano toksyczność hematologiczną, przynajmniej o połowę różnicy między nadirem a liczbą początkową plus wartości nadiru (tzn. liczba krwinek w momencie regeneracji \geq wartość nadiru + $(0,5 \times [\text{liczba początkowa} - \text{wartość nadiru}]$).

Pacjenci bez obniżonej początkowej liczby krwinek (tzn. liczba krwinek białych (ang. white blood cells, WBC) $\geq 3,0 \times 10^9/l$ i ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ oraz płytki $\geq 75,0 \times 10^9/l$) przed pierwszym leczeniem

W przypadku zaobserwowania toksyczności hematologicznej po leczeniu produktem Azacitidine Accord, należy opóźnić następny cykl leczenia do osiągnięcia regeneracji liczby płytek i ANC. Jeśli regeneracja nastąpiła w ciągu 14 dni, dostosowanie dawki nie jest konieczne. Jednak, jeśli regeneracja nie nastąpiła w ciągu 14 dni, należy obniżyć dawkę zgodnie z poniższą tabelą. Po zmodyfikowaniu dawki, czas trwania cyklu powinien wynosić ponownie 28 dni.

Wartości nadiru w cyklu		% dawki w następnym cyklu, jeśli regeneracja* nie jest osiągnięta w ciągu 14 dni (%)
ANC ($\times 10^9/l$)	Płytki ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50%
$> 1,0$	$> 50,0$	100%

*Regeneracja = wartości \geq wartość nadiru + $(0,5 \times [\text{liczba początkowa} - \text{wartość nadiru}]$)

Pacjenci z obniżoną początkową liczbą krwinek (tzn. WBC $< 3,0 \times 10^9/l$ lub ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ lub płytki $< 75,0 \times 10^9/l$) przed pierwszym leczeniem

Po leczeniu produktem Azacitidine Accord, jeśli zmniejszenie WBC lub ANC, lub płytek, w porównaniu z wartościami przed leczeniem, wynosi $\leq 50\%$, lub więcej niż 50% , ale z poprawą w różnicowaniu którejkolwiek z linii komórkowych, nie należy opóźniać następnego cyklu ani dostosowywać dawki.

Jeśli zmniejszenie WBC lub ANC, lub płytek, w porównaniu z wartościami przed leczeniem, wynosi więcej niż 50% , bez poprawy w różnicowaniu linii komórkowych, należy opóźnić następny cykl leczenia produktem Azacitidine Accord do osiągnięcia regeneracji liczby płytek i ANC. Jeśli regeneracja nastąpiła w ciągu 14 dni, dostosowanie dawki nie jest konieczne. Jednak, jeśli regeneracja nie nastąpiła w ciągu 14 dni, należy oznaczyć komórkowość szpiku kostnego. Jeśli komórkowość szpiku kostnego wynosi $> 50\%$, nie należy dostosowywać dawki. Jeśli komórkowość szpiku kostnego wynosi $\leq 50\%$, należy opóźnić leczenie i obniżyć dawkę zgodnie z poniższą tabelą:

Komórkowość szpiku kostnego	dawki w następnym cyklu, jeśli regeneracja nie jest osiągnięta w ciągu 14 dni (%)	
	Regeneracja* ≤ 21 dni	Regeneracja* > 21 dni
15-50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

*Regeneracja = liczby \geq wartość nadiru + $(0,5 \times [\text{liczba początkowa} - \text{wartość nadiru}]$)

КОПІЯ ВІРНА

Санченко І.І.

Po modyfikacji dawki czas trwania następnego cyklu powinien wynosić ponownie 28 dni.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku nie zaleca się szczególnego dostosowywania dawki. Ponieważ w przypadku pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zmniejszonej czynności nerek, u tych pacjentów użyteczne może być kontrolowanie czynności nerek.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Azacytydyna może być podawana pacjentom z niewydolnością nerek bez dostosowywania dawki początkowej (patrz punkt 5.2). W przypadku wystąpienia niewyjaśnionego zmniejszenia się stężenia dwuwęglanów w surowicy do poziomu poniżej 20 mmol/l, należy obniżyć dawkę o 50% w następnym cyklu. W przypadku wystąpienia niewyjaśnionego wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego we krwi [ang. *Blood Urea Nitrogen*, BUN] do poziomu ≥ 2 -krotności wartości początkowych i powyżej górnej granicy normy, należy opóźnić następny cykl, do czasu, gdy wartości osiągną z powrotem poziom prawidłowy lub początkowy, oraz obniżyć dawkę o 50% w następnym cyklu leczenia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań z udziałem pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4). Pacjentów z ciężką niewydolnością narządową wątroby należy uważnie obserwować pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W przypadku pacjentów z niewydolnością wątroby, nie zaleca się szczególnej modyfikacji dawki początkowej przed rozpoczęciem leczenia; późniejsze modyfikacje dawek powinny być oparte na hematologicznych wartościach laboratoryjnych. Produkt Azacitidine Accord jest przeciwwskazany dla pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności azacytydyny u dzieci w wieku od 0 do 17 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Przygotowany produkt Azacitidine Accord należy wstrzykiwać podskórnie w ramię, udo lub brzuch. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia. Nowe wstrzyknięcia należy podawać przynajmniej 2,5 cm od poprzedniego miejsca i nigdy nie wstrzykiwać w miejsca drażliwe, zasiniazone, zaczerwienione lub stwardniałe.

Po sporządzeniu, zawiesina nie powinna być filtrowana. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zaawansowane nowotwory złośliwe wątroby (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność hematologiczna

Leczenie azacytydyną jest związane z występowaniem niedokrwistości, neutropenii i trombocytopenii, szczególnie w czasie pierwszych 2 cykli (patrz punkt 4.8). Należy wykonywać pełną morfologię krwi tak często, jak to jest konieczne, aby obserwować odpowiedź i toksyczność, jednak co najmniej przed każdym cyklem leczenia. Po podaniu zalecanej dawki dla pierwszego cyklu, należy obniżyć dawkę dla

następnych cykli lub opóźnić jej podanie w oparciu o wartości nadiru i odpowiedź hematologiczną (patrz punkt 4.2). Należy poinstruować pacjenta, by niezwłocznie zgłaszał epizody gorączkowe. Pacjenci i lekarze powinni być również poinstruowani, by zwracali uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawienia.

Niewydolność wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań z udziałem pacjentów z niewydolnością wątroby. U pacjentów z rozległym obciążeniem nowotworem z powodu choroby przerzutowej, zgłaszano występowanie postępującej śpiączki wątrobowej i śmierci podczas leczenia azacytydyną, w szczególności u pacjentów z początkowym stężeniem albuminy w surowicy < 30 g/l. Azacytydyna jest przeciwwskazana dla pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi wątroby (patrz punkt 4.3).

Niewydolność nerek

Zaburzenia czynności nerek, począwszy od podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy aż po niewydolność nerek i śmierć, były zgłaszane u pacjentów leczonych dożylnie azacytydyną w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Dodatkowo, u 5 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (ang. *Chronic Myelogenous Leukaemia*, CML), leczonych azacytydyną i etopozydem, rozwinęła się kwasica kanalikowo-nerkowa, zdefiniowana jako obniżenie stężenia dwuwęglanów w surowicy do < 20 mmol/l, któremu towarzyszyły mocz zasadowy i hipokaliemia (stężenie potasu w surowicy < 3 mmol/l). W przypadku wystąpienia niewyjaśnionego obniżenia stężenia dwuwęglanów w surowicy (< 20 mmol/l) lub wzrostów stężenia kreatyniny w surowicy lub BUN, należy zmniejszyć dawkę lub opóźnić podanie leku (patrz punkt 4.2).

Należy poinstruować pacjentów, aby natychmiast zgłaszali pracownikom opieki zdrowotnej wystąpienie skąpomoczu i bezmoczu.

Chociaż nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych między pacjentami z prawidłową czynnością nerek a pacjentami z niewydolnością nerek, należy ściśle obserwować pacjentów z niewydolnością nerek w celu wykrycia toksyczności, ponieważ azacytydyna i(lub) jej metabolity są wydalane głównie przez nerki (patrz punkt 4.2).

Testy laboratoryjne

Przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym cyklem leczenia należy wykonać próby czynnościowe wątroby, oznaczyć stężenie kreatyniny oraz dwuwęglanów w surowicy. Pełną morfologię krwi należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia oraz tak często, jak to jest konieczne, aby obserwować odpowiedź i toksyczność, lecz nie rzadziej niż przed każdym cyklem leczenia, patrz punkt 4.8.

Choroby serca i płuc

Pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca, klinicznie niestabilną chorobą serca lub chorobą płuc w wywiadzie, byli wykluczeni z głównych badań rejestracyjnych (AZA PH GL 2003 CL 001 oraz AZA-AML-001), i z tego powodu nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności azacytydyny u tych pacjentów. Najnowsze dane z badań klinicznych u pacjentów z chorobami serca i płuc w wywiadzie wykazały istotne zwiększenie częstości zdarzeń dotyczących serca związanych ze stosowaniem azacytydyny (patrz punkt 4.8). Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności przy przepisywaniu azacytydyny tym pacjentom. Przed oraz w trakcie leczenia należy rozważyć przeprowadzenie oceny wydolności krążeniowo-oddechowej.

Martwicze zapalenie powięzi

U pacjentów leczonych azacytydyną zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi, w tym przypadki zakończone zgonem. W pacjentów, u których wystąpi martwicze zapalenie powięzi, należy przerwać podawanie azacytydyny oraz niezwłocznie wdrożyć właściwe leczenie.

Zespół rozpadu guza

Ryzyko zespołu rozpadu guza dotyczy pacjentów z dużym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być starannie monitorowani i należy podjąć u nich odpowiednie

środki ostrożności.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W oparciu o dane z badań *in vitro*, nie wydaje się, by w metabolizmie azacytydyny uczestniczyły izoenzymy cytochromu P450 (CYP), UDP-glukuronozylotransferazy (UGT), sulfotransferazy (SULT) ani transferazy glutationowe (GST). Z tego powodu uznaje się, że interakcje *in vivo* związane z tymi enzymami metabolizującymi są mało prawdopodobne.

Klinicznie istotne działania hamujące lub indukujące azacytydyny na enzymy cytochromu P450 są mało prawdopodobne (patrz punkt 5.2).

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych azacytydyny dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i do 3 miesięcy po okresie leczenia.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania azacytydyny u kobiet w ciąży. Badania na myszach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. W oparciu o wyniki z badań na zwierzętach i mechanizm działania azacytydyny, nie zaleca się stosowania jej w okresie ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze, chyba że jest to wyraźnie konieczne. W każdym indywidualnym przypadku należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia do możliwego zagrożenia dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy azacytydyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na potencjalne ciężkie działania niepożądane u karmionego dziecka, karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas leczenia azacytydyną.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu azacytydyny na płodność u ludzi. U zwierząt udokumentowano działania niepożądane azacytydyny na męską płodność (patrz punkt 5.3). Należy poinstruować mężczyzn, aby podczas leczenia nie spłodzili dziecka oraz by stosowali skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i do 3 miesięcy po okresie leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia należy doradzić pacjentom płci męskiej, aby zasięgnęli porady na temat przechowywania nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Azacytydyna wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania azacytydyny zgłaszano przypadki zmęczenia. Z tego powodu zaleca się ostrożność podczas prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dorośli pacjenci z MDS, CMML oraz AML (20-30% blastów w szpiku)

Działania niepożądane uważane za możliwe lub prawdopodobnie związane z podawaniem azacytydyny wystąpiły u 97% pacjentów.

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane, zaobserwowane w kluczowym badaniu (AZA PH GL 2003 CL 001) obejmują neutropenię z gorączką (8,0%) oraz niedokrwistość (2,3%), działanie te zgłaszano również w badaniach wspomagających (CALGB 9221 oraz CALGB 8921). Inne ciężkie działania niepożądane w tych 3 badaniach obejmowały zakażenia, takie jak posocznica

neutropeniczna (0,8%) i zapalenie płuc (2,5%) (w niektórych przypadkach prowadzące do śmierci), trombocytopenię (3,5%), reakcje nadwrażliwości (0,25%) i zdarzenia krwotoczne (np. krwotok mózgowy [0,5%], krwotok żołądkowo-jelitowy [0,8%] oraz krwotok śródczaszkowy [0,5%]).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia azacytydyną były reakcje hematologiczne (71,4%), w tym trombocytopenia, neutropenia i leukopenia (zazwyczaj stopnia 3.-4.), zdarzenia żołądkowo-jelitowe (60,6%), w tym nudności, wymioty (zazwyczaj stopnia 1.-2.) lub odczyny w miejscu podania (77,1%, zazwyczaj stopnia 1.-2.).

Dorośli pacjenci w wieku 65 lat lub powyżej z AML z >30% blastów w szpiku

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane ($\geq 10\%$), zaobserwowane w badaniu AZA-AML-001 w grupie azacytydyny obejmują gorączkę neutropeniczną (25,0%), zapalenie płuc (20,3%) oraz gorączkę (10,6%). Inne, rzadziej występujące, ciężkie działania niepożądane w grupie azacytydyny obejmowały posocnicę (5,1%), niedokrwistość (4,2%), posocnicę neutropeniczną (3,0%), zakażenie dróg moczowych (3,0%), trombocytopenię (2,5%), neutropenię (2,1%), zapalenie tkanki łącznej (2,1%), zawroty głowy (2,1%) oraz duszność (2,1%).

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 30\%$) działaniami niepożądanymi w czasie leczenia azacytydyną były zdarzenia żołądkowo-jelitowe, w tym zaparcia (41,9%), nudności (39,8%) oraz biegunka (36,9%, zazwyczaj stopnia 1.-2.), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym gorączka (37,7%, zazwyczaj stopnia 1.-2.), oraz zdarzenia hematologiczne, w tym gorączka neutropeniczna (32,2%) oraz neutropenia (30,1%, zazwyczaj stopnia 3.-4.).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 poniżej przedstawia działania niepożądane związane z leczeniem azacytydyną, zaobserwowane w głównych badaniach klinicznych dotyczących MDS i AML oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane przedstawiono w poniższej tabeli zgodnie z największą częstością występowania obserwowaną w którymkolwiek spośród głównych badań klinicznych.

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z MDS lub AML leczonych

azacytydyną (w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie płuc* (w tym bakteryjne, wirusowe i grzybicze), zapalenie nosogardzieli	posocznica* (w tym bakteryjna, wirusowa i grzybicza), posocznica neutropeniczna*, zakażenie dróg oddechowych (w tym górnych dróg oddechowych i oskrzeli), zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie uchyłków, grzybica jamy ustnej, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie śluzówki nosa, opryszczka pospolita, zakażenie skóry			martwicze zapalenie powięzi*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka neutropeniczna*, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość	pancytopenia*, niewydolność szpiku kostnego			
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	anoreksja, zmniejszone łaknienie, hipokaliemia	odwodnienie		zespół rozpadu guza	
Zaburzenia psychiczne	bezsenna	stan splątania, lęk			
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, ból głowy	krwotok śródczaszkowy*, omdlenie, senność, letarg			
Zaburzenia oka		krwotok oczny, krwotok spojówkowy			
Zaburzenia serca		wysiłek osierdziowy	zapalenie osierdzia		
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze*, nadciśnienie			

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
		tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, krwiaki			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, krwawienie z nosa	wysięk opłucnowy, duszność wysiłkowa, ból gardła i krtani		choroba śródmiąższowa płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, zaparcia, nudności, ból brzucha (w tym dyskomfort brzucha i nadbrzusza)	krwotok żołądkowo-jelitowy* (w tym krwotok z jamy ustnej), krwotok hemoroidalny, zapalenie jamy ustnej, krwawienie dziąseł, dyspepsja			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			niewydolność wątroby*, postępująca śpiączka wątrobowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wybroczyny punktowe, świąd (w tym uogólniony), wysypka, podskórne wylewy krwawe	plamica, łysienie, pokrzywka, rumień, wybroczyny plamkowe	ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa, ropne zgorzelinowe zapalenie skóry (łac. <i>pyoderma gangrenosum</i>)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe (w tym pleców, kości i ból w kończynie)	skurcze mięśni, bóle mięśniowe			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		niewydolność nerek*, krwimocz, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy	nerkowa kwasica kanalikowa		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznan a
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka*, zmęczenie, osłabienie, bóle klatki piersiowej, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania, odczyn w miejscu podania (nieokreślony)	siniaki, krwiaki, stwardnienie, wysypka, świąd, stan zapalny, odbarwienie, guzki i krwotok (w miejscu wstrzyknięcia), złe samopoczucie, dreszcze, krwawienie w miejscu wkłucia cewnika		martwica miejsca wstrzyknięcia (w miejscu wstrzyknięcia)	
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała				

*= zgłaszano rzadko przypadki śmiertelne

Opis wybranych działań niepożądanych

Hematologiczne działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane ($\geq 10\%$) hematologiczne działania niepożądane związane z leczeniem azacytydyną obejmują niedokrwistość, trombocytopenię, neutropenię, gorączkę neutropeniczną i leukopenię, które były zazwyczaj stopnia 3. lub 4. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń jest większe podczas pierwszych 2 cykli, po czym u pacjentów z przywróconą czynnością układu krwiotwórczego występują one z mniejszą częstością. W przypadku większości hematologicznych działań niepożądanych, zastosowano rutynowe kontrole pełnej morfologii krwi i opóźnienie podawania azacytydyny w następnym cyklu, profilaktyczne podanie antybiotyków i(lub) w miarę potrzeb wspomaganie czynnikami wzrostu (np. G-CSF) w neutropenii, oraz przetoczenia krwi w niedokrwistości lub trombocytopenii.

Zakażenia

Mielosupresja może prowadzić do neutropenii i zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażeń. U pacjentów otrzymujących azacytydynę były zgłaszane ciężkie działania niepożądane, takie jak posocznica, w tym posocznica neutropeniczna i zapalenie płuc, w niektórych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym. Zakażenia można leczyć stosując leki przeciwważne oraz wspomaganie czynnikami wzrostu (np. G-CSF) w przypadku neutropenii.

Krwawienia

U pacjentów otrzymujących azacytydynę może wystąpić krwawienie. Zgłaszano ciężkie działania niepożądane, takie jak krwotok żołądkowo-jelitowy i krwotok śródczaszkowy. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia, w szczególności pacjentów z istniejącą uprzednio bądź związaną z leczeniem trombocytopenią.

Nadwrażliwość

U pacjentów otrzymujących azacytydynę zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości. W przypadku reakcji rzekomoanafilaktycznych leczenie azacytydyną należy niezwłocznie przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe.

Działania niepożądane dotyczące skóry i tkanki podskórnej

Większość działań niepożądanych dotyczących skóry i tkanki podskórnej była związana z miejscem podania. W badaniach głównych żadne z tych działań niepożądanych nie prowadziło do przerwania podawania azacytydyny, ani do obniżenia dawki azacytydyny. Większość działań niepożądanych wystąpiła podczas pierwszych 2 cykli leczenia i zwykle zmniejszała się w następnych cyklach. Działania niepożądane dotyczące tkanki podskórnej, takie jak wysypka/stan zapalny/świąd w miejscu podania, wysypka, rumień i uszkodzenie skóry, mogą wymagać równoczesnego zastosowania

produktów leczniczych, takich jak leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy i niesteroidowe przeciwzapalne produkty lecznicze (NLPZ). Tego typu reakcje skórne należy odróżniać od zakażeń tkanek miękkich, występujących niekiedy w miejscu wkłucia. Po wprowadzeniu azacytydyny do obrotu zgłaszano występowanie zakażeń tkanek miękkich, w tym zapalenia tkanki łącznej i martwiczego zapalenia powięzi, w rzadkich przypadkach wiodącego do zgonu. Leczenie zakaźnych działań niepożądanych, patrz punkt 4.8 Zakażenia.

Działania niepożądane żołądkowo-jelitowe

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane dotyczące żołądka i jelit, związane z leczeniem azacytydynam, obejmowały zaparcia, biegunkę, nudności i wymioty. Te działania niepożądane leczono objawowo lekami przeciwwymiotnymi na nudności i wymioty, lekami przeciwbiegunkowymi na biegunkę oraz lekami przeczyszczającymi i(lub) środkami zmiękczającymi stolec na zaparcia.

Działania niepożądane dotyczące nerek

Zaburzenia czynności nerek, począwszy od podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy oraz krwimoczku, aż po nerkową kwasicę kanalikową, niewydolność nerek i śmierć, były zgłaszane u pacjentów leczonych azacytydynam (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane dotyczące wątroby

U pacjentów z rozległym obciążeniem nowotworem z powodu choroby przerzutowej, zgłaszano występowanie niewydolności wątroby, postępującej śpiączki wątrobowej i przypadki śmierci podczas leczenia azacytydynam (patrz punkt 4.4).

Zdarzenia dotyczące serca

Dane z badania klinicznego, do którego możliwe było włączenie pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego lub chorobą płuc, wykazały zwiększenie częstości zdarzeń dotyczących serca u pacjentów z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML) leczonych azacytydynam (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania azacytydyny u pacjentów w wieku ≥ 85 lat są ograniczone (w badaniu AZA-AML-001 leczono 14 [5,9%] pacjentów w wieku ≥ 85 lat).

Dzieci i młodzież

W badaniu AZA-JMML-001 azacytydynam leczono 28 pacjentów pediatrycznych (w wieku od jednego miesiąca do mniej niż 18 lat) z MDS (n = 10) albo młodzieńczą białaczką mielomonocytową (ang. *juvenile myelomonocytic leukaemia*, JMML; n = 18; patrz punkt 5.1).

U wszystkich 28 pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, a u 17 (60,7%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie związane z leczeniem. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w ogólnej populacji dzieci i młodzieży były gorączka, zdarzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość, trombocytopenia i gorączka neutropeniczna, a także zdarzenia dotyczące przewodu pokarmowego, w tym zaparcia i wymioty.

U 3 (trzech) uczestników wystąpiło zdarzenie zaobserwowane w czasie leczenia, prowadzące do przerwania przyjmowania leku (gorączka, progresja choroby i ból brzucha).

W badaniu AZA-AML-004 siedmiu pacjentów pediatrycznych (w wieku od dwóch do 12 lat) otrzymało azacytydynamę w celu leczenia nawrotu molekularnego AML po pierwszej remisji całkowitej (complete remission, CR1; patrz punkt 5.1).

U wszystkich siedmiu pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były neutropenia, nudności, leukopenia, trombocytopenia, biegunka i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT). U dwóch pacjentów wystąpiło zdarzenie związane z leczeniem prowadzące do przerwania przyjmowania dawek (gorączka neutropeniczna, neutropenia).

Wśród ograniczonej liczby pacjentów pediatrycznych leczonych azacytydyną w trakcie badania klinicznego nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Ogólny profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem bezpieczeństwa w populacji osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych zgłoszono jeden przypadek przedawkowania azacytydyny. U pacjenta wystąpiła biegunka, nudności i wymioty po otrzymaniu pojedynczej dawki dożylniej około 290 mg/m², co stanowi prawie 4-krotność zalecanej dawki początkowej.

W przypadku przedawkowania, pacjenta należy obserwować wykonując odpowiednie badania krwi, oraz w razie potrzeby podać mu leczenie wspomagające. Nie jest znane antidotum na przedawkowanie azacytydyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwnowotworowy, analogi pirymidyn; kod ATC: L01BC07

Mechanizm działania

Uważa się, że azacytydyna działa przeciwnowotworowo poprzez wielorakie mechanizmy, w tym cytotoksyczność wobec nieprawidłowych komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym i hipometylację DNA. Działania cytotoksyczne azacytydyny mogą wynikać z wielorakich mechanizmów, w tym zahamowania syntezy DNA, RNA i białek, włączenia jej do RNA i DNA oraz aktywacji szlaków odpowiedzi na uszkodzenie DNA. Komórki nieproliferujące są względnie niewrażliwe na azacytydynę. Włączenie azacytydyny do DNA powoduje dezaktywację metylotransferaz DNA, co prowadzi do hipometylacji DNA. Hipometylacja DNA nieprawidłowo metylowanych genów zaangażowanych w normalną regulację cyklu komórkowego, różnicowanie i szlaki śmierci komórkowej, może prowadzić do ponownej ekspresji genów oraz przywrócenia komórkom nowotworowym zdolności do supresji nowotworu. Względne znaczenie hipometylacji DNA dla wyników klinicznych, w porównaniu z cytotoksycznością lub innymi aktywnościami azacytydyny, nie zostało ustalone.

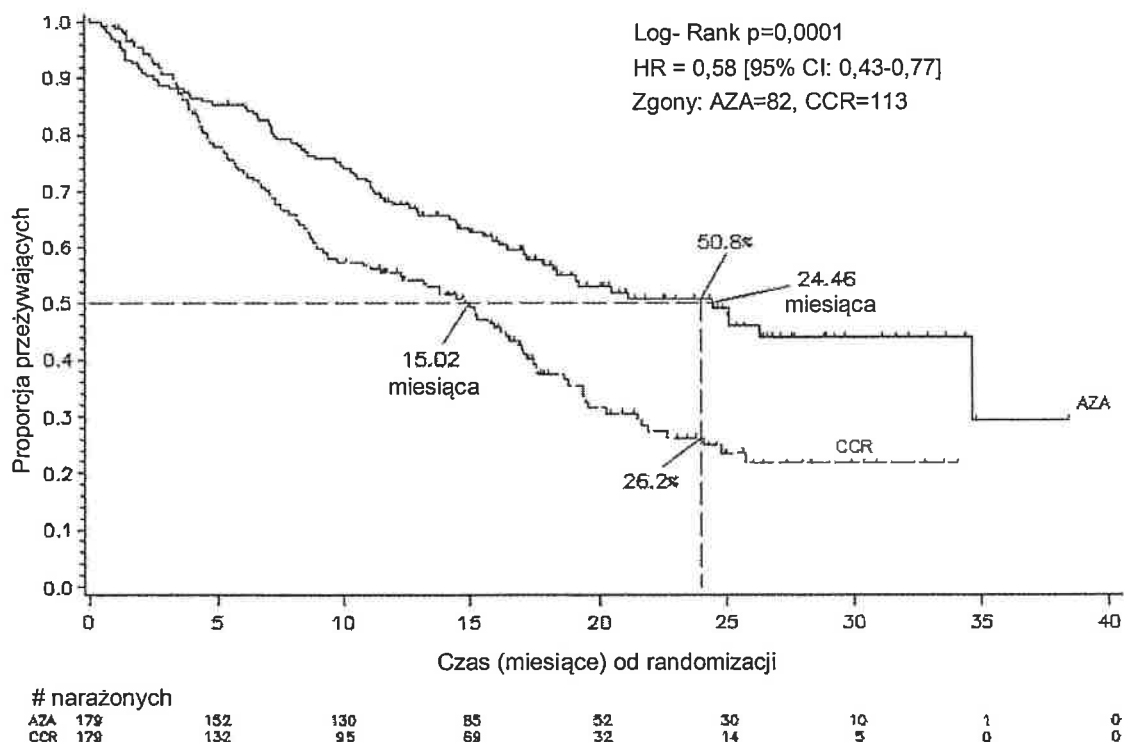
Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli pacjenci (MDS, CMML oraz AML [20-30% blastów w szpiku])

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania azacytydyny były badane w międzynarodowym, wieloośrodkowym, kontrolowanym, prowadzonym metodą otwartej próby, randomizowanym badaniu porównawczym fazy 3. w grupach równoległych (AZA PH GL 2003 CL 001) z udziałem dorosłych pacjentów z: MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzyku zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS), niedokrwistością oporną na leczenie z nadmiarem blastów (ang. *refractory anaemia with excess blasts*, RAEB), niedokrwistością oporną na leczenie z nadmiarem blastów w okresie transformacji (ang. *refractory anaemia with excess blasts in transformation*, RAEB-T) oraz zmodyfikowaną przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. *modified chronic myelomonocytic leukaemia*, mCMML) zgodnie z systemem klasyfikacji French American British (FAB). Pacjenci z RAEB-T (21-30% blastów) są obecnie uznawani według aktualnej klasyfikacji WHO za pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML). Azacytydynę i najlepsze leczenie objawowe (ang. *best supportive care*, BSC) (n = 179) porównywano z tradycyjnymi metodami leczenia (ang.

conventional care regimens, CCR). CCR składało się z samego BSC (n = 105), cytarabiny w małych dawkach i BSC (n = 49), lub standardowej chemioterapii indukcyjnej i BSC (n = 25). Przed randomizacją pacjenci byli wstępnie przydzielani przez lekarza prowadzącego do jednej z 3 metod CCR. Pacjenci, którzy nie zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej azacytydynę, otrzymywali leczenie wstępnie wybrane przez lekarza prowadzącego. Jednym z kryteriów włączenia było wymaganie, by stan pacjentów wg. *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) był w zakresie 0-2. Pacjenci z wtórnym MDS byli wykluczeni z badania. Pierwszorzędowym parametrem końcowym badania był całkowity czas przeżycia. Azacytydyna była podawana podskórną w dawce 75 mg/m² na dobę przez 7 dni, po czym następuje okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia), przez mediana 9 cykli (zakres = 1-39) i średnia 10,2 cyklu. W populacji włączonej do badania (ang. *Intent to Treat*, ITT) mediana wieku wynosiła 69 lat (zakres 38-88 lat).

W analizie ITT 358 pacjentów (179 otrzymujących azacytydynę i 179 otrzymujących CCR) leczenie azacytydyną było związane z medianą czasu przeżycia wynoszącą 24,46 miesiąca w porównaniu z 15,02 miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących leczenie CCR, czyli różnica wynosiła 9,4 miesiąca, z wartością p wynoszącą 0,0001 w stratyfikowanym teście log-rank. Współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) dla efektu leczenia wynosił 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77). Dwuletni czas przeżycia wynosił 50,8% dla pacjentów otrzymujących azacytydynę wobec 26,2% dla pacjentów otrzymujących CCR (p < 0,0001).



LEGENDA:

AZA = azacytydyna; CCR = tradycyjne metody leczenia; CI (ang. confidence interval) = przedział ufności; HR (ang. hazard ratio) = współczynnik ryzyka

Korzyści odnośnie czasu przeżycia po podawaniu azacytydyny były zgodne, niezależnie od opcji leczenia CCR (samo BSC, cytarabina w niskiej dawce i BSC lub standardowa chemioterapia indukcyjna i BSC) zastosowanej w grupie kontrolnej.

Podczas analizy podgrup cytogenetycznych IPSS zaobserwowano podobne wyniki w odniesieniu do mediany całkowitego czasu przeżycia we wszystkich grupach (dobra, pośrednia, zła cytogenetyka, w tym monosomia 7).

W analizach podgrup wiekowych zaobserwowano zwiększenie mediany całkowitego czasu przeżycia dla wszystkich grup (< 65 lat, ≥ 65 lat i ≥ 75 lat).

Leczenie azacytydyną było powiązane z medianą czasu do zgonu lub transformacji w AML wynoszącą 13,0 miesięcy, wobec 7,6 miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących leczenie CCR; poprawa wynosiła 5,4 miesiąca z wartością p wynoszącą 0,0025 w stratyfikowanym teście log-rank.

Leczenie azacytydyną było również powiązane ze zmniejszeniem częstości występowania cytopenii i związanych z nimi objawów. Leczenie azacytydyną prowadziło do obniżenia potrzeby przetoczeń czerwonych krwinek (ang. *red blood cells*, RBC) i płytek krwi. Spośród pacjentów w grupie otrzymującej azacytydynę, zależnych od przetoczeń czerwonych krwinek na początku badania, 45,0% uniezależniło się od przetoczeń czerwonych krwinek podczas okresu leczenia, w porównaniu z 11,4% pacjentów w złożonej grupie leczonej CCR (statystycznie istotna ($p < 0,0001$) różnica wynosząca 33,6% (95% CI: 22,4; 44,6)). U pacjentów, którzy na początku badania byli zależni od przetoczeń czerwonych krwinek i uniezależnili się od nich, mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń czerwonych krwinek, w grupie otrzymującej azacytydynę wynosiła 13 miesięcy.

Odpowiedź była oceniana przez badacza lub niezależną komisję rewizyjną (ang. *Independent Review Committee*, IRC). Odpowiedź ogółem (remisja całkowita [ang. *complete remission*, CR] + remisja częściowa [ang. *partial remission*, PR]) według ustaleń badacza wynosiła 29% w grupie otrzymującej azacytydynę i 12% w złożonej grupie leczonej CCR ($p = 0,0001$). Odpowiedź ogółem (CR + PR) według ustaleń IRC w badaniu AZA PH GL 2003 CL 001 wynosiła 7% (12/179) w grupie otrzymującej azacytydynę w porównaniu z 1% (2/179) w złożonej grupie leczonej CCR ($p = 0,0113$). Różnice między oceną odpowiedzi przez IRC i badacza wynikały z kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *International Working Group*, IWG), według których wymagana jest poprawa morfologii krwi obwodowej i utrzymanie poprawy przez co najmniej 56 dni. Korzyści odnośnie czasu przeżycia wykazano również u pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej/częściowej odpowiedzi po leczeniu azacytydyną. Poprawa hematologiczna (większa lub mniejsza) według ustaleń IRC była uzyskana u 49% pacjentów otrzymujących azacytydynę w porównaniu z 29% pacjentów w złożonej grupie leczonej CCR ($p < 0,0001$).

U pacjentów z jedną lub kilkoma nieprawidłowościami cytogenetycznymi na początku badania, procent pacjentów z większą odpowiedzią cytogenetyczną był podobny w grupie otrzymującej azacytydynę i w złożonej grupie leczonej CCR. Mniejsza odpowiedź cytogenetyczna była statystycznie istotnie ($p = 0,0015$) wyższa w grupie otrzymującej azacytydynę (34%) w porównaniu ze złożoną grupą leczonej CCR (10%).

Dorośli pacjenci w wieku 65 lat lub powyżej z AML z >30% blastów w szpiku

Przedstawione poniżej wyniki dotyczą populacji ITT badania AZA-AML-001 (zatwierdzone wskazania znajdują się w punkcie 4.1).

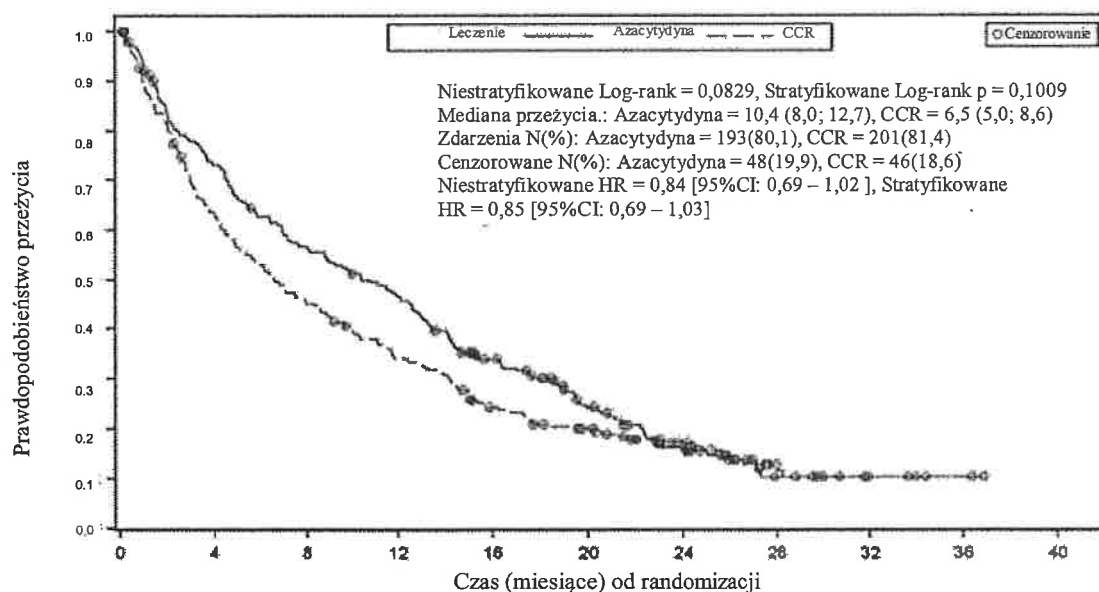
Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania azacytydyny oceniono w międzynarodowym, wielośrodkowym, kontrolowanym, otwartym badaniu klinicznym fazy 3. z grupami równoległymi, w grupie pacjentów w wieku 65 lat lub powyżej z noworozpoznaną pierwotną lub wtórną AML z >30% blastów w szpiku zgodnie z klasyfikacją WHO, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Azacytydynę z BSC ($n=241$) porównywano z CCR. CCR zawierającego tylko BSC ($n=45$), z cytarabiną w małych dawkach z BSC ($n=158$) lub ze standardową intensywną chemioterapią złożoną z cytarabiny i antracykliny oraz BSC ($n=44$). Przed randomizacją pacjenci byli wstępnie przydzielani przez lekarza prowadzącego do jednej z 3 metod CCR. Pacjenci, którzy nie zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej azacytydynę, otrzymywali leczenie wstępnie wybrane przez lekarza prowadzącego. Wśród kryteriów włączenia były wymagania, by stan pacjentów wg ECOG był w zakresie 0-2 oraz aby ryzyko wynikające z nieprawidłowości

cytogenetycznych było umiarkowane lub duże. Pierwszorzędownym parametrem końcowym badania była przeżywalność ogółem.

Azacytydyna była podawana podskórną w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 7 dni, po czym następował okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia), przez medianę 6 cykli (zakres 1-28), u pacjentów z grupy wyłącznie BSC medianę 3 cykli (zakres 1-20), u pacjentów otrzymujących cytarabinę w małych dawkach medianę 4 cykli (zakres 1-25) oraz u pacjentów otrzymujących standardową intensywną chemioterapię medianę 2 cykli (zakres 1-3, cykl indukcyjny plus 1 lub 2 cykle konsolidacyjne).

Indywidualne parametry początkowe były porównywalne między grupą otrzymującą azacytydynę a grupami otrzymującymi CCR. Mediana wieku pacjentów wynosiła 75,0 lat (zakres 64 do 91 lat), 75,2% było rasy kaukaskiej, 59,0% stanowili mężczyźni. Na początku badania, u 60,7% pacjentów stwierdzono bliżej nieokreśloną AML, u 32,4% AML ze zmianami mielodysplastycznymi, u 4,1% nowotwory szpiku związane z leczeniem, natomiast u 2,9% AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi, zgodnie z klasyfikacją WHO.

W analizie ITT 488 pacjentów (241 otrzymujących azacytydynę oraz 247 otrzymujących CCR) leczenie azacytydyną było związane z medianą przeżywalności wynoszącą 10,4 miesiąca w porównaniu z 6,5 miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących CCR, czyli różnica wynosiła 3,8 miesiąca, z wartością p wynoszącą 0,1009 w stratyfikowanym teście log-rank (dwustronnie). Współczynnik ryzyka dla efektu leczenia wynosił 0,85 (95% CI: 0,69; 1,03). Wskaźnik rocznego przeżycia wynosił 46,5% dla pacjentów otrzymujących azacytydynę wobec 34,3% dla pacjentów otrzymujących CCR.



Liczba narażonych										
CCR 247	150	105	80	53	40	25	10	3	1	0
Azacytydyna 241	174	133	109	73	44	22	5	3	2	0

oraz 25,1% w złożonej grupie CCR ($p = 0,5384$). U pacjentów, którzy osiągnęli CR lub CRi, mediana trwania remisji wynosiła 10,4 miesiąca (95% CI = 7,2; 15,2) u pacjentów otrzymujących azacytydynę oraz 12,3 miesiąca (95% CI = 9,0; 17,0) u pacjentów otrzymujących CCR. Korzyści odnośnie czasu przeżycia wykazano również u pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi po leczeniu azacytydyną w porównaniu do CCR.

Leczenie azacytydyną wpływało na poprawę wyników morfologii krwi obwodowej oraz prowadziło do obniżenia potrzeby przetoczeń czerwonych krwinek i płytek krwi. Pacjenta określano jako zależnego od przetoczeń czerwonych krwinek lub płytek krwi na początku badania, podlegał jednemu

przetoczeniu lub więcej przetoczeniom czerwonych krwinek lub płytek krwi w ciągu 56 dni (8 tygodni) przed randomizacją. Pacjenta określano jako niezależnego od przetoczeń czerwonych krwinek lub płytek krwi w okresie leczenia, jeśli u pacjenta nie przeprowadzono żadnego przetoczenia czerwonych krwinek lub płytek krwi w okresie 56 dni.

Spośród pacjentów w grupie otrzymującej azacytydynę zależnych od przetoczeń czerwonych krwinek na początku badania, 38,5% (95% CI = 31,1; 46,2) uniezależniło się od przetoczeń czerwonych krwinek podczas okresu leczenia, w porównaniu z 27,6% (95% CI = 20,9; 35,1) pacjentów w złożonej grupie CCR. U pacjentów, którzy na początku badania byli zależni od przetoczeń czerwonych krwinek i uniezależnili się od nich podczas leczenia, mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń czerwonych krwinek w grupie otrzymującej azacytydynę wynosiła 13,9 miesiąca, a nie została osiągnięta w grupie CCR.

Spośród pacjentów w grupie otrzymującej azacytydynę, zależnych od przetoczeń płytek krwi na początku badania, 40,6% (95% CI = 30,9; 50,8) uniezależniło się od przetoczeń płytek krwi podczas okresu leczenia, w porównaniu z 29,3% (95% CI = 19,7; 40,4) pacjentów w złożonej grupie leczonej CCR. U pacjentów, którzy na początku badania byli zależni od przetoczeń płytek krwi i uniezależnili się od nich podczas leczenia, mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń płytek krwi, w grupie otrzymującej azacytydynę wynosiła 10,8 miesiąca oraz 19,2 miesiąca w grupie CCR.

Zależna od zdrowia jakość życia (ang. *Health-Related Quality of Life*, HRQoL) została oceniona za pomocą kwestionariusza *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30). Dane dotyczące HRQoL mogą być analizowane dla części lub całej populacji objętej badaniem. Pomimo ograniczeń analizy, z dostępnych danych wynika, że pacjenci nie doświadczają znaczącego pogorszenia jakości życia podczas leczenia azacytydyną.

Dzieci i młodzież

Badanie AZA-JMML-001 było międzynarodowym, wielośrodkowym badaniem fazy II prowadzonym metodą otwartej próby, mającym na celu ocenę farmakokinetyki, farmakodynamiki, bezpieczeństwa stosowania oraz aktywności azacytydyny przed przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów pediatrycznych z nowo rozpoznanym zaawansowanym MDS albo JMML. Głównym celem badania klinicznego była ocena wpływu azacytydyny na wskaźnik odpowiedzi w Dniu 28. Cyklu 3.

Pacjentów (z MDS, n = 10; z JMML, n = 18; wiek od trzech miesięcy do 15 lat; 71% płci męskiej) leczono azacytydyną podawaną dożylnie w dawce 75 mg/m² pc. codziennie w Dniach 1.–7. w cyklach 28-dniowych przez co najmniej trzy cykle, a maksymalnie sześć cykli.

Włączenie pacjentów do grupy badanej z MDS przerwano po włączeniu 10 pacjentów z powodu braku skuteczności; u tych 10 pacjentów nie odnotowano żadnych potwierdzonych odpowiedzi.

Do grupy badanej z JMML włączono 18 pacjentów (13 z mutacjami somatycznymi w genie PTPN11, trzech w genie NRAS i jednego w genie KRAS oraz jednego z rozpoznaniem klinicznym nerwiakowłókniaakowatości typu 1 [ang. *neurofibromatosis type 1*, NF1]). Szesnastu pacjentów ukończyło trzy cykle leczenia, a pięciu z nich ukończyło sześć cykli leczenia. Łącznie 11 pacjentów z JMML wykazywało odpowiedź kliniczną w Dniu 28. Cyklu 3, a spośród tych 11 uczestników u dziewięciu (50%) potwierdzono odpowiedź kliniczną (trzech uczestników z potwierdzoną remisją całkowitą [ang. *confirmed complete remission*, cCR] i sześciu uczestników z potwierdzoną remisją częściową [ang. *confirmed partial remission*, cPR]). W kohorcie pacjentów z JMML leczonych azacytydyną u siedmiu (43,8%) pacjentów wystąpiła utrzymująca się odpowiedź w zakresie liczby płytek krwi (liczba $\geq 100 \times 10^9/l$), a siedmiu (43,8%) wymagało przetoczenia krwi podczas przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. U 17 z 18 pacjentów przeprowadzono następnie przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Ze względu na schemat badania klinicznego (niewielka liczba pacjentów i różne czynniki zakłócające) na jego podstawie nie można wnioskować o tym, czy stosowanie azacytydyny przed przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych powoduje poprawę wyników w zakresie

przeżycia pacjentów z JMML.

Badanie AZA-AML-004 było wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniem fazy 2 oceniającym bezpieczeństwo stosowania, farmakodynamikę i skuteczność azacytydyny w porównaniu z brakiem leczenia przeciwnowotworowego u dzieci i młodych osób dorosłych z nawrotem molekularnym AML po CR1.

Siedmiu pacjentom (mediana wieku 6,7 lat [zakres 2–12 lat]; 71,4% płci męskiej) podawano azacytydynę dożylnie w dawce 100 mg/m² raz na dobę w Dniach 1–7 każdego 28-dniowego cyklu przez maksymalnie trzy cykle.

U pięciu pacjentów przeprowadzono ocenę w celu wykrycia minimalnej choroby resztkowej w dniu 84.; u czterech pacjentów wystąpiła stabilizacja molekularna (n = 3) albo poprawa molekularna (n = 1), a u jednego pacjenta wystąpił nawrót kliniczny. Sześciu z siedmiu pacjentów (90% [95% CI = 0,4, 1,0]) leczonych azacytydyną poddano przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT).

Z powodu małej liczebności próby nie można określić skuteczności azacytydyny w leczeniu AML u pacjentów pediatrycznych.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa znajdują się w punkcie 4.8.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Azacytydyna była szybko wchłaniana po pojedynczym podaniu podskórnym dawki 75 mg/m² pc. z maksymalnymi stężeniami w osoczu wynoszącymi 750 ± 403 ng/ml występującymi 0,5 h po podaniu dawki (pierwszy punkt pobierania próbek). Bezwzględna dostępność biologiczna azacytydyny po podaniu podskórnym względem podania dożylnego (pojedyncze dawki 75 mg/m² pc.) wynosiła około 89% w oparciu o pole pod krzywą (ang. *area under the curve*, AUC).

Pole powierzchni pod krzywą oraz maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po podaniu podskórnym azacytydyny były w przybliżeniu proporcjonalne w zakresie dawek od 25 do 100 mg/m² pc.

Dystrybucja

Po dożylnym podaniu dawki średnia objętość dystrybucji wynosiła 76 ± 26 l, a klirens układowy wynosił 147 ± 47 l/h.

Metabolizm

W oparciu o dane z badań *in vitro*, nie wydaje się, by w metabolizmie azacytydyny uczestniczyły izoenzymy cytochromu P450 (CYP), UDP-glukuronozylotransferazy (UGT), sulfotransferazy (SULT) ani transferazy glutationowe (GST).

Azacytydyna ulega spontanicznej hydrolizie oraz deaminacji z udziałem deaminazy cytydynowej. W ludzkich frakcjach wątrobowych S9, tworzenie metabolitów było niezależne od NADPH, co sugeruje, że w metabolizmie azacytydyny nie uczestniczą izoenzymy cytochromu P450. Badanie *in vitro* azacytydyny z hodowlami ludzkich hepatocytów wskazało, że przy stężeniach od 1,0 μM do 100 μM (tzn. do około 30-krotnie większych niż stężenia osiągnęte klinicznie), azacytydyna nie indukuje CYP 1A2, 2C19 ani 3A4 lub 3A5. W badaniach mających na celu ocenę hamowania szeregu izoenzymów P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4) azacytydyna w stężeniu do 100 μM nie powodowała hamowania. Dlatego indukcja lub hamowanie enzymu CYP przez azacytydynę w stężeniach klinicznie osiągalnych w osoczu jest mało prawdopodobne.

Eliminacja

Azacytydyna jest szybko usuwana z osocza ze średnim czasem półtrwania eliminacji (t_{1/2}) po podaniu podskórnym wynoszącym 41 ± 8 minut. Przy podskórnym podawaniu azacytydyny w dawce 75 mg/m² raz na dobę przez 7 dni nie występuje akumulacja. Wydalanie z moczem jest główną

drogą eliminacji azacytydyny i(lub) jej metabolitów. Po podaniu dożylnym i podskórnym ^{14}C -azacytydyny, odpowiednio 85 i 50 % podanej radioaktywności było wykrywane w moczu, podczas gdy < 1% było wykrywane w kale.

Specjalne grupy pacjentów

Nie badano formalnie wpływu niewydolności wątroby (patrz punkt 4.2), płci, wieku ani rasy na farmakokinetykę azacytydyny.

Dzieci i młodzież

W badaniu AZA-JMML-001 przeprowadzono analizę farmakokinetyczną u 10 pacjentów pediatrycznych z MDS i 18 z JMML w Dniu 7. Cyklu 1 (patrz punkt 5.1). Mediana (przedział) wieku pacjentów z MDS wynosiła 13,3 (1,9–15) roku, a pacjentów z JMML – 2,1 (0,2–6,9) roku.

Po podaniu dożylnym w dawce 75 mg/m^2 pc. azacytydyna osiągała wartość C_{max} szybko, w ciągu 0,083 godziny, zarówno w populacji z MDS, jak i w populacji z JMML. Średnia geometryczna C_{max} u pacjentów z MDS i JMML wynosiła odpowiednio 1797,5 i 1066,3 ng/ml, a średnia geometryczna $\text{AUC}_{0-\infty}$ wynosiła odpowiednio 606,9 i 240,2 ng·h/ml. Średnia geometryczna objętości dystrybucji u uczestników z MDS i JMML wynosiła odpowiednio 103,9 i 61,1 l. Wydaje się, że całkowita ekspozycja osocza na azacytydynę była wyższa u uczestników z MDS, jednak w przypadku zarówno wartości AUC, jak i C_{max} stwierdzono umiarkowaną do wysokiej zmienność między pacjentami.

Średnia geometryczna $t_{1/2}$ w przypadku MDS i JMML wynosiła odpowiednio 0,4 i 0,3 godziny, a średnia geometryczna klirensu wynosiła odpowiednio 166,4 i 148,3 l/h.

Dane farmakokinetyczne pochodzące z badania AZA-JMML-001 połączono i porównano z danymi farmakokinetycznymi pochodzącymi od sześciu uczestników dorosłych z MDS, którym podawano azacytydynę dożylnie w dawce 75 mg/m^2 pc. w ramach badania AZA-2002-BA-002. Średnie wartości C_{max} i AUC_{0-t} azacytydyny u pacjentów dorosłych i pacjentów pediatrycznych po podaniu dożylnym były podobne (odpowiednio 2750 ng/ml wobec 2841 ng/ml oraz 1025 ng·h/ml wobec 882,1 ng·h/ml).

W badaniu AZA-AML-004 przeprowadzono analizę farmakokinetyczną u sześciu z siedmiu pacjentów pediatrycznych, w przypadku których uzyskano przynajmniej jedną mierzalną wartość stężenia leku po podaniu dawki na potrzeby badań farmakokinetycznych (patrz punkt 5.1). Mediana wieku (zakres) pacjentów z AML wynosiła 6,7 (2–12) lat.

Po podaniu dawek wielokrotnych 100 mg/m^2 średnie geometryczne dla wartości C_{max} i $\text{AUC}_{0-\text{tau}}$ w dniu 7. Cyklu 1. wyniosły odpowiednio 1557 ng/ml i 899,6 ng h/ml, z obserwowaną dużą zmiennością międzyosobniczą (CV% odpowiednio 201,6% i 87,8%). Azacytydyna szybko osiągnęła wartość C_{max} , z medianą czasu wynoszącą 0,090 godzin po podaniu dożylnym, a wartość spadała przy średniej geometrycznej $t_{1/2}$ wynoszącej 0,380 godzin. Średnia geometryczna klirensu i objętości dystrybucji wyniosła odpowiednio 127,2 l/h i 70,2 l.

Ekspozycja farmakokinetyczna (na azacytydynę) obserwowana u dzieci z nawrotem molekularnym AML po CR1 była porównywalna z ekspozycją na podstawie danych zbiorczych uzyskanych od 10 dzieci z MDS i 18 dzieci z JMML oraz porównywalna z ekspozycją na azacytydynę u osób dorosłych z MDS.

Niewydolność nerek

Niewydolność nerek nie ma istotnego wpływu na ekspozycję na azacytydynę po pojedynczym ani wielokrotnym podaniu podskórnym. Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 75 mg/m^2 pc., średnie wartości ekspozycji (AUC oraz C_{max}) u pacjentów z łagodną, umiarkowaną oraz ciężką niewydolnością nerek zwiększyły się o odpowiednio 11-21%, 15-27% oraz 41-66%, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednakże ekspozycja mieściła się w zakresie wartości obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Azacytydyna może być podawana pacjentom z niewydolnością nerek bez początkowego dostosowania dawki, pod warunkiem obserwacji

pacjentów w celu wykrycia toksyczności, ponieważ azacytydyna i(lub) jej metabolity są wydalane głównie przez nerki.

Farmakogenomika

Nie badano formalnie wpływu znanych polimorfizmów deaminazy cytydynowej na metabolizm azacytydyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Azacytydyna indukuje mutacje genów i aberracje chromosomowe w układach komórkowych *in vitro* bakterii i ssaków. Potencjalne działanie rakotwórcze było oceniane na myszach i szczurach. Azacytydyna wywoływała powstawanie nowotworów układu krwiotwórczego u samic myszy po podawaniu dootrzewnowym 3 razy na tydzień przez 52 tygodnie. U myszy, którym podawano azacytydynę dootrzewnowo przez 50 tygodni, obserwowano zwiększoną częstość występowania guzów w układzie chłonno-siateczkowym, płucach, sutkach i skórze. Badanie zdolności rakotwórczej na szczurach wykazało zwiększoną częstość występowania guzów jądra.

Badania wczesnej embriotoksyczności wykazały częstość występowania wewnątrzmacicznej śmierci płodu wynoszącą 44% (zwiększona resorpcja) po pojedynczym wstrzyknięciu dootrzewnowym azacytydyny podczas organogenezy. U myszy, którym podano azacytydynę podczas lub przed zamknięciem podniebienia twardego wykryto nieprawidłowości rozwojowe w mózgu. U szczurów azacytydyna nie powodowała działań niepożądanych, gdy była podawana przed implantacją, ale była wyraźnie embriotoksyczna, gdy była podawana podczas organogenezy. Nieprawidłowości płodu podczas organogenezy u szczurów obejmowały: nieprawidłowości OUN (egzencefalia / przepuklina mózgowa), anomalie kończyn (mikromelia, stopa zdeformowana, syndaktylia, oligodaktylia) i inne (mikroftalmia, mikrognatia, wytrzewienie, obrzęk i nieprawidłowości żeber).

Podanie azacytydyny samcom myszy przed kopulacją z samicami myszy nienarażonymi na działanie azacytydyny prowadziło do obniżonej płodności i utraty potomstwa podczas późniejszego rozwoju płodowego i pourodzeniowego. Podanie azacytydyny samcom szczurów prowadziło do utraty masy jąder i najądrza, obniżonej liczby plemników, obniżonego współczynnika ciąży, zwiększenia liczby płodów nieprawidłowych i zwiększonej liczby straconych płodów przez pokryte samice (patrz punkt 4.4).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiołka z proszkiem

3 lata

Po przygotowaniu

Dla roztworu produktu Azacitidine Accord przygotowanego w nieschlodzonej wodzie do wstrzykiwań wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową przygotowanego produktu leczniczego przez 60 minut w temperaturze 25°C i przez 8 godzin w temperaturze 2°C–8°C.

Okres ważności przygotowanego produktu leczniczego może zostać wydłużony poprzez rozpuszczenie produktu z wykorzystaniem schłodzonej (2°C-8°C) wody do wstrzykiwań. Dla roztworu produktu Azacitidine Accord przygotowanego w schłodzonej (2°C-8°C) wodzie do wstrzykiwań wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową przygotowanego produktu leczniczego przez 22 godziny w temperaturze 2°C–8°C.

Ze względów mikrobiologicznych przygotowany produkt należy użyć natychmiast. Jeśli produkt nie został zużyty natychmiast, użytkownik jest odpowiedzialny za okres użycia i warunki przechowywania przed użyciem, które nie mogą być dłuższe niż 8 godzin w temperaturze 2°C–8°C dla produktu przygotowanego w nieschłodzonej wodzie do wstrzykiwań lub 22 godzin dla produktu przygotowanego w schłodzonej (2°C-8°C) wodzie do wstrzykiwań.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarte fiolki

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Przygotowana zawiesina

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwna fiolka ze szkła typu I zamknięta korkiem z kauczuku butylowego z aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym wieczkiem, zawierająca 100 mg lub 150 mg azacytydyny.

Wielkości opakowań:

1 fiolka zawierająca 100 mg azacytydyny

1 fiolka zawierająca 150 mg azacytydyny

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zalecenia dotyczące bezpiecznego postępowania

Azacitidine Accord jest cytotoksycznym produktem leczniczym i, jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych związków, należy zachować ostrożność podczas sporządzania i obchodzenia się z zawiesiną azacytydyny. Należy stosować się do procedur właściwego obchodzenia się i usuwania przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

W przypadku styczności przygotowanej azacytydyny ze skórą, należy ją natychmiast dokładnie przemyć wodą z mydłem. W przypadku kontaktu z błonami śluzowymi, należy je dokładnie przepłukać wodą.

Procedura przygotowania

Produkt Azacitidine Accord powinien zostać poddany rekonstytucji w wodzie do wstrzykiwań. Okres ważności przygotowanego produktu leczniczego może zostać wydłużony poprzez rekonstytucję produktu z wykorzystaniem schłodzonej (2°C-8°C) wody do wstrzykiwań. Szczegóły dotyczące przechowywania przygotowanego produktu zostały podane poniżej.

1. Należy zaopatrzyć się w następujące produkty:
Fiolka(-i) azacytydyny, fiolka(-i) wody do wstrzykiwań, niejałowe rękawice chirurgiczne, waciki nasączone alkoholem, strzykawka(-i) 5 ml do wstrzykiwań z igłą(-ami).
2. Do strzykawki należy nabrać odpowiednią ilość wody do wstrzykiwań (patrz tabela poniżej). Upewnić się, że powietrze ze strzykawki zostało usunięte.

Fiolka zawierająca	Ilość wody do wstrzykiwań	Stężenie końcowe
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. Wprowadzić igłę strzykawki zawierającej wodę do wstrzykiwań przez gumowy korek fiolki z azacytydyną i następnie powoli wstrzyknąć wodę do wstrzykiwań do fiolki.
4. Po wyjęciu strzykawki i igły, energicznie wstrząsać fiolką, aż do uzyskania jednorodnej, mętnej zawiesiny. Po przygotowaniu, każdy ml zawiesiny zawiera 25 mg azacytydyny (100 mg/4 ml lub 150 mg/6 ml). Przygotowany produkt jest jednorodną, mętą zawiesiną bez aglomeratów. Należy odrzucić zawiesinę, jeśli zawiera duże cząstki lub aglomeraty. Nie należy filtrować zawiesiny po sporządzeniu, ponieważ może to prowadzić do usunięcia substancji aktywnej. Należy pamiętać, że w niektórych adapterach, kolcach oraz systemach zamkniętych znajdują się filtry. W związku z tym, takie elementy nie powinny być wykorzystywane do podawania produktu leczniczego po sporządzeniu.
5. Oczyszczyć gumowy korek i wprowadzić do fiolki nową igłę ze strzykawką. Następnie obrócić fiolkę do góry dnem, upewniając się, że końcówka igły znajduje się poniżej poziomu płynu. Następnie należy odciągnąć tłok, aby pobrać wymaganą ilość produktu leczniczego na właściwą dawkę. Upewnić się, że powietrze ze strzykawki zostało usunięte. Następnie wyciągnąć igłę ze strzykawką z fiolki i wyrzucić igłę.
6. Świeżą igłę do wstrzyknięć podskórnych (zalecana 25 G) mocno nałożyć na strzykawkę. Nie należy przepłukiwać igły przed wstrzyknięciem, aby zmniejszyć częstość występowania lokalnych odczynów w miejscu podania.
7. Jeśli potrzebna jest więcej niż 1 fiolka, powtórzyć wszystkie powyższe kroki w celu przygotowania zawiesiny. Dla dawek, gdy konieczne jest użycie więcej niż 1 fiolki należy równo podzielić dawkę, np. dawka 150 mg = 6 ml, 2 strzykawki po 3 ml w każdej strzykawce. Z uwagi na retencję we fiolce i w igle pobranie całości zawiesiny z fiolki może nie być możliwe.
8. Zawartość strzykawki z dawką musi zostać ponownie zawieszona tuż przed podaniem. Przez maksymalnie 30 minut przed podaniem należy pozwolić strzykawce wypełnionej przygotowaną zawiesiną osiągnąć temperaturę około 20 °C–25 °C. Jeśli minęło więcej niż 30 minut, zawiesinę należy odpowiednio usunąć i przygotować nową dawkę. W celu ponownego zawieszenia należy energicznie przetaczać strzykawkę między dłońmi, aż do uzyskania jednorodnej, mętnej zawiesiny. Należy odrzucić zawiesinę, jeśli zawiera duże cząstki lub aglomeraty.

Przechowywanie przygotowanego produktu

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

Obliczanie dawki indywidualnej

Całkowitą dawkę można obliczyć na podstawie powierzchni ciała (pc.) w następujący sposób:

$$\text{dawka całkowita} = \text{dawka (mg/m}^2\text{)} \times \text{pc. (m}^2\text{)}$$

Poniższa tabela stanowi jedynie przykład, jak oblicza się indywidualne dawki azacytydyny w oparciu o średnią wartość pc. wynoszącą 1,8 m².

<u>Dawka mg/m²</u> <u>(% zalecanej dawki</u> <u>początkowej)</u>	<u>Całkowita dawka</u> <u>w oparciu o</u> <u>wartość pc. 1,8 m²</u>	<u>Liczba potrzebnych fiolek</u>		<u>Potrzebna</u> <u>całkowita objętość</u> <u>przygotowanej</u> <u>zawiesiny</u>
		fiolka 100 mg	fiolka 150 mg	
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 fioleki	1 fiolka	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 fiolka	1 fiolka	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 fiolka	1 fiolka	1,8 ml

Sposób podawania

Przygotowany produkt Azacitidine Accord należy wstrzyknąć podskórnie (wprowadzić igłę pod kątem 45 - 90°) przy użyciu igły 25 G w ramię, udo lub brzuch.

Dawki powyżej 4 ml należy wstrzykiwać w dwa różne miejsca.

Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia. Nowe wstrzyknięcia należy podawać przynajmniej 2,5 cm od poprzedniego miejsca i nigdy nie wstrzykiwać w miejsca drażliwe, zasiniaczone, zaczerwienione lub stwardniałe.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona, Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1413/001
EU/1/19/1413/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lutego 2020 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.